

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1978 - N° 353

**LE SYNDROME
DE
MUCKLE ET WELLS.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 29 Septembre 1978
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Danièle BARRUT née BOIJEAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 25 Janvier 1946

à LYON 6° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1978 - N° 353

**LE SYNDROME
DE
MUCKLE ET WELLS.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Danièle BARRUT née BOIJEAU

Interne des Hôpitaux de Lyon

née le 25 Janvier 1946

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - 1977

LE SYNDROME
DE
MUCKLE ET WELLS.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 septembre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Danièle BARRUT née BOLEAU

docteur en Médecine de Lyon

née le 28 Janvier 1946

à LYON 8^e (Rhône)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques.....	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur G. MOULIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. THIVOLET
Monsieur le Professeur B. FRANCOIS
Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

A Jean-Marc, Frédéric et ...

A mon père,

rare sont ceux qui peuvent prétendre
à un esprit aussi brillant.

A ma mère, pour sa générosité,

A Jean-Claude, Nicole et Anne-Sophie

Avec toute mon affection

A mes beaux-parents

qui ont su m'accueillir avec chaleur.

A mes oncles et tantes

A toute ma belle-famille

A tous mes amis

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Sa gentillesse avec les malades, sa disponibilité,
et sa connaissance de la Dermatologie sont exem-
plaires.

C'est avec grand plaisir que nous travaillerons
dans son service.

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Sa promptitude à l'enthousiasme, son dynamisme, son sens de l'organisation et ... son humour imprévisible nous le rendent profondément attachant.

A Monsieur le Professeur B. FRANCOIS

Il nous a accueilli avec beaucoup de gentillesse.

La qualité des documents qu'il nous a confiés témoigne du sérieux avec lequel il dirige son service.

A Monsieur le Professeur H. PERROT

Nous avons apprécié au cours de deux semestres, sa conscience professionnelle, sa compétence, et sa grande gentillesse à notre égard.

A nos chefs de clinique,

René JEUNE,

Le chef a toujours raison.

Les femmes aussi.

Pierre SOUTEVRAND

Le nouvel ambassadeur de l'Auvergne
en Europe.

Jean-Paul ORTONNE

Sa gentillesse n'a d'égale que le nombre
de ses publications.

A nos amis internes de Dermatologie.

Aux médecins

Aux secrétaires

Au personnel de laboratoire et au personnel infirmier
du Pavillon R et du service de Dermatologie de
l'Antiquaille.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATION PERSONNELLE

IV - ETUDE ANALYTIQUE DU SYNDROME DE MUCKLE ET WELLS

V - L'URTICAIRE DES AFFECTIONS SYSTEMIQUES ET LES AMYLOSES
HEREDITAIRES

VI - CONCLUSION

- oOo -

I - INTRODUCTION

MUCKLE et WELLS ont décrit en 1962, dans le Derbyshire, un syndrome associant une urticaire récidivante, des crises douloureuses des membres, une surdité de perception et une amylose rénale.

A partir des différents cas publiés à ce jour, et de l'observation d'un malade hospitalisé à l'Antiquaille dans le service de Néphrologie et de Médecine Interne du Professeur B. FRANCOIS, nous tenterons dans ce travail :

- de faire une étude analytique de ce syndrome,

- de montrer que l'éruption cutanée entre dans le cadre des urticaires des maladies systémiques, et de situer le syndrome de MUCKLE et WELLS parmi les autres amyloses héréditaires.

- oOo -

II - HISTORIQUE

Nous rapportons assez brièvement dans ce chapitre l'observation princeps de MUCKLE et WELLS, puis les observations ultérieures par ordre chronologique en faisant un arbre généalogique pour les observations familiales.

Chaque cas sera dès lors désigné de la manière suivante :

Cas de MUCKLE et WELLS : 1, 2, 3, 4

Cas de CAMPBELL : 5, 6, 7, 8

Cas de KENNEDY : 9

Cas d'ANDERSEN : 10

Cas de BLACK : 11

Cas de GUENEL : 12

Cas de LAGRUE : 13

Cas de PERROTTET : 14

Cas de CHAMPION : 15

Cas de DORADO-POMBO : 16

Cas de PROST : 17

Cas de SERRATRICE : 18

Cas de WARIN : 19

Cas de MORACCHIOLI : 20

1 - OBSERVATION PRINCEPS

C'est en 1962, que THOMAS J. MUCKLE et MICHAEL WELLS (Réf. 77) décrivent en Angleterre, un nouveau syndrome associant :

- des rashes urticaires avec douleurs dans les membres, et malaise général,
- une surdité de perception,
- une amylose, notamment rénale, responsable d'une néphropathie mortelle.

Ils ont observé neuf membres d'une même famille du Derbyshire atteints à des degrés divers, et jugent évident que "l'association héréditaire d'allergie, de surdité de perception et de néphropathie avec parfois amylose représente un nouveau syndrome".

Quatre malades sont hospitalisés et font l'objet d'une observation détaillée.

- Cas n° 1

Une femme de 55 ans, atteinte d'une surdité depuis l'enfance s'aggravant progressivement, d'éruptions urticariennes avec malaise général, frissons, et douleurs dans les membres, (connues dans la famille sous le nom d'"aguey bouts" - coups de fièvre) est hospitalisée pour des oedèmes des membres inférieurs que l'on rattache à une néphropathie dont elle décèdera 16 mois plus tard.

L'autopsie révèle des dépôts amyloïdes dans les reins, les surrénales et la paroi des vaisseaux.

Cette femme, de petite taille, avait un pied creux bilatéral.

- Cas n° 2

Le frère de la malade précédente est hospitalisé à 39 ans, avec un tableau de douleurs épigastriques violentes. Il avait commencé à souffrir d'urticaire, d'arthrites et de surdité avec diminution de la libido dès l'âge de 24 ans.

A 35 ans, on découvre une protéinurie massive, et il décèdera pendant son séjour à l'hôpital.

A l'autopsie, on trouve une amylose rénale, hépatique, splénique et testiculaire.

Cet homme de petite taille, avait un pied creux bilatéral.

- Cas n° 3

La soeur des 2 malades précédents, également de petite taille, avec un pied creux bilatéral, est hospitalisée à 53 ans pour un glaucome aigu. En raison de ses antécédents familiaux, elle fait l'objet d'un bilan complémentaire d'autant plus qu'elle est atteinte de surdité depuis l'âge de 9 ans et qu'elle souffre d'"aguey bouts" depuis l'âge de 17 ans.

A 43 ans, sont apparues de violentes douleurs dans les tibias puis une névrite optique rétro-bulbaire avec cécité partielle.

A 48 ans : syndrome de RAYNAUD.

A 51 ans : perte totale de la libido.

Les différents examens histologiques (foie-peau) n'ont pas pu mettre en évidence d'amylose. Plusieurs biopsies rénales ont été tentées sans succès, du fait de la consistance particulièrement dure des reins.

- Cas n° 4

Une autre soeur de la même fratrie est hospitalisée à 56 ans pour une néphropathie.

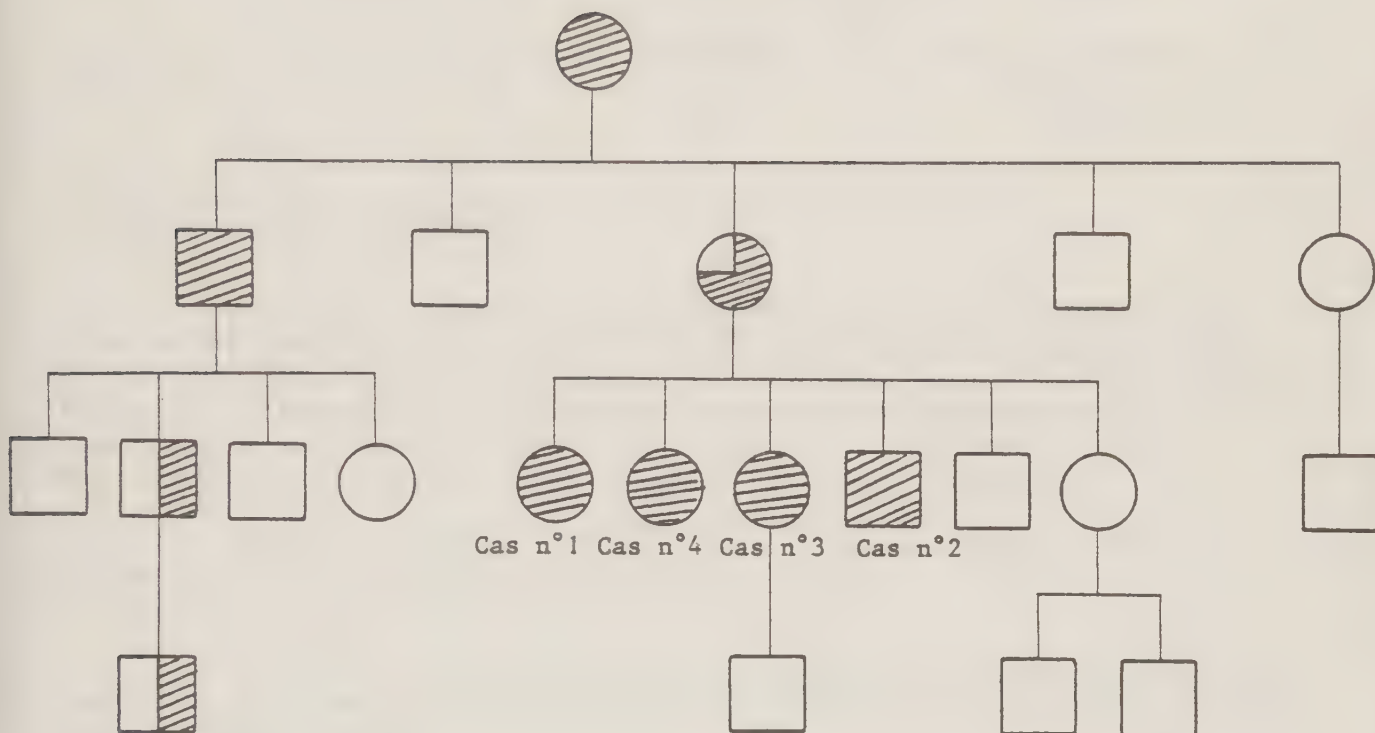
Atteinte de surdité depuis l'enfance, d'éruptions urticariennes avec fièvre et arthralgies, elle avait été hospitalisée 4 ans auparavant pour o d mes des membres inférieurs.

Elle avait eu par ailleurs 2 interventions pour glaucome aigu. A 28 ans, après un accouchement normal, elle avait eu une aménorrhée avec perte de la libido.

On notait à l'examen, outre la petite taille et le pied creux bilatéral, une peau épaissie à la partie inférieure des jambes et à l'angle de la machoire.

Elle d c dera à 57 ans, d'insuffisance rénale, sans qu'il y ait eu d'examen histologique.

Arbre généalogique de la famille décrite par MUCKLE et WELLS (1962)



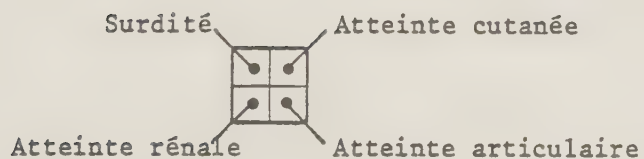
Cas n°1 Cas n°4 Cas n°3 Cas n°2



femme saine



homme sain



- Etude familiale :

Les auteurs ont pu examiner 35 membres de la famille, obtenant pour les autres des renseignements détaillés. L'arbre généalogique couvre 4 générations, et permet de retenir plus particulièrement 9 membres :

. 6 sont atteints de surdité, néphropathie, éruption cutanée avec malaise, douleurs articulaires ou dans les membres : il s'agit des 3 soeurs et du frère dont les cas sont rapportés dans l'observation, de la grand mère maternelle et d'un frère de la mère.

. 1 présente le même tableau sans la surdité : la mère.

. 2 n'ont que des crises éruptives avec malaise et douleurs : il s'agit d'un cousin et de son fils.

2 - OBSERVATIONS ULTERIEURES

- En 1950, CAMPBELL et CLIFTON (Réf. 22) avaient rapporté une observation familiale dans laquelle on retrouvait plusieurs membres atteints de surdité de perception, d'éruptions urticariennes avec céphalées, conjonctivite, et d'arthralgies. Ils avaient rattaché cette symptomatologie à la toxoplasmose en raison de signes neurologiques et oculaires associés : méningoencéphalite chronique, hydrocéphalie, atrophie optique.

En 1964, CAMPBELL (Réf. 21) fait le rapprochement entre l'observation publiée et le syndrome de MUCKLE et WELLS.

- En 1966, KENNEDY, ROSENTHAL et SNEDDON (Réf. 52) rapportent le cas isolé d'un homme de 56 ans atteint de l'association : urticaire chronique, surdité, amylose rénale.

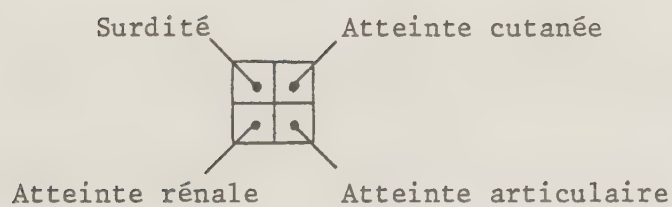
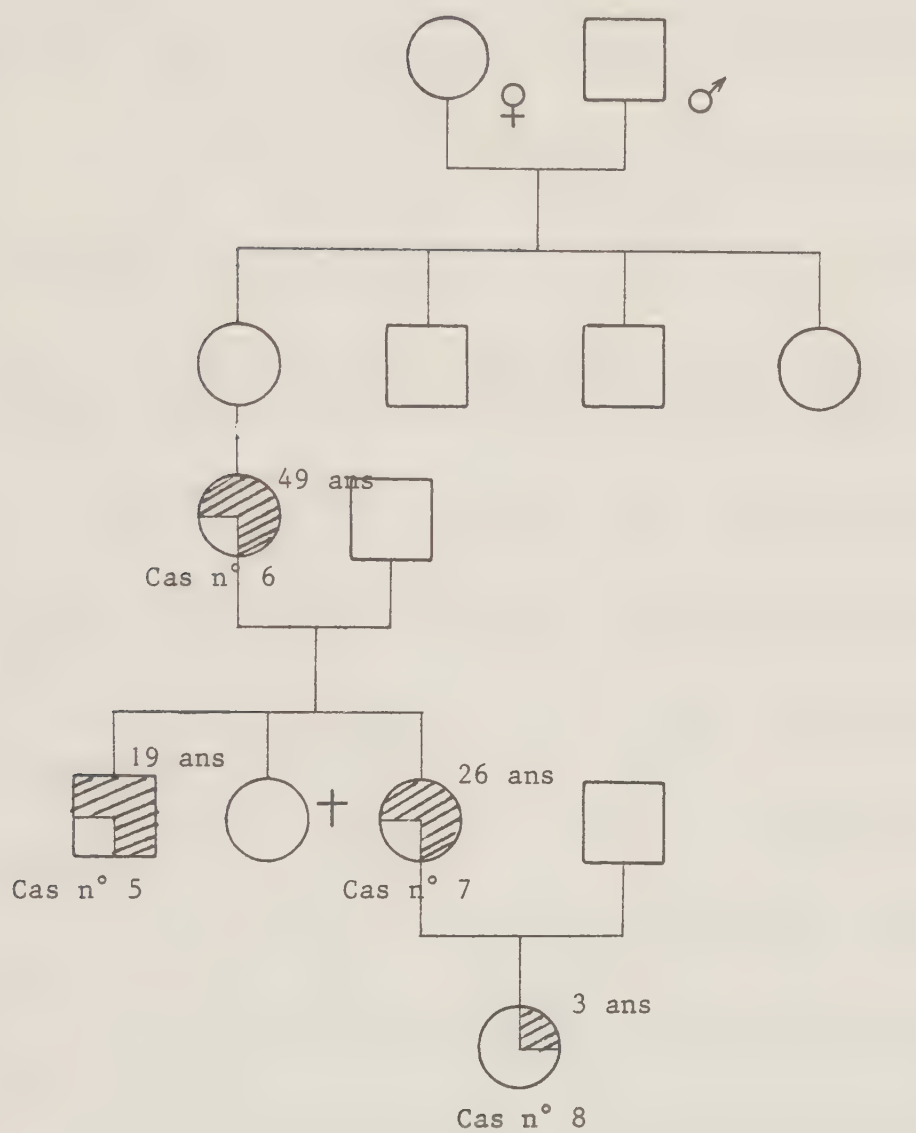
Ce patient, chez qui l'on note un pied creux, est originaire du Derbyshire sans aucun lien de parenté avec la famille décrite par MUCKLE et WELLS.

L'urticaire a débuté à 45 ans par des crises généralisées, durant moins de 24 h, fébriles, aggravées par la chaleur, améliorées incomplètement par les antihistaminiques. Les éléments urticariens sont de type cholinergique, avec parfois une disposition annulaire.

Dix ans plus tard, on note l'apparition d'une surdité de perception bilatérale, puis de douleurs dans les membres inférieurs et d'oedème vespéral que l'on rattache à une néphropathie dont le caractère amyloïde est prouvé par la biopsie rénale.

Le patient décède 1 an plus tard : l'autopsie révèle l'infiltration par des dépôts amyloïdes de la plupart des organes : paroi des vaisseaux hépatiques, surrénales, reins, poumons, testicules, glandes salivaires et sudoripares.

Arbre généalogique de la famille décrite par CAMPBELL (1950-1964)



- 1967, ANDERSEN, BUCK, JENSEN et KILLMANN (Réf. 2) publient à Copenhague un nouveau cas isolé de l'association pathologique décrite par MUCKLE et WELLS.

Il s'agit d'une jeune Danoise, présentant depuis l'enfance une surdité et des éruptions urticariennes rattachées à une allergie au raisin.

A 26 ans, surviennent des crises éruptives différentes, non purigineuses, avec arthralgies et température. La découverte d'une anémie oriente vers le diagnostic de lupus érythémateux qui n'est pas confirmé. Elle a souffert à plusieurs reprises de violentes douleurs abdominales avec vomissements et diarrhée. La patiente, toutefois, est traitée par les corticoïdes pour une "collagénose", sans grand bénéfice.

Un an plus tard, apparaît un syndrome néphrotique par amylose rénale.

L'anémie mégaloblastique est rattachée à une malabsorption de la vitamine B12 par amylose digestive.

La malade est ensuite suivie pendant 3 ans : après un court traitement par la 6 - mercaptopurine, rapidement interrompu en raison d'une thrombocytopénie, l'insuffisance rénale est équilibrée par l'association corticoïdes - diurétiques.

L'enquête familiale est négative hormis une surdité chez un père et un cousin de la patiente.

Un élément original de cette observation réside dans une anomalie du caryotype de la patiente.

- En 1969, BLACK (Réf. 14) publie dans le Montana - USA., une nouvelle observation familiale.

Il s'agit d'une jeune femme de 22 ans, d'origine Norvégienne, dont la surdité remonte à l'enfance.

A 12 ans, apparaissent des crises urticariennes aggravées par le froid, avec douleurs des membres et température.

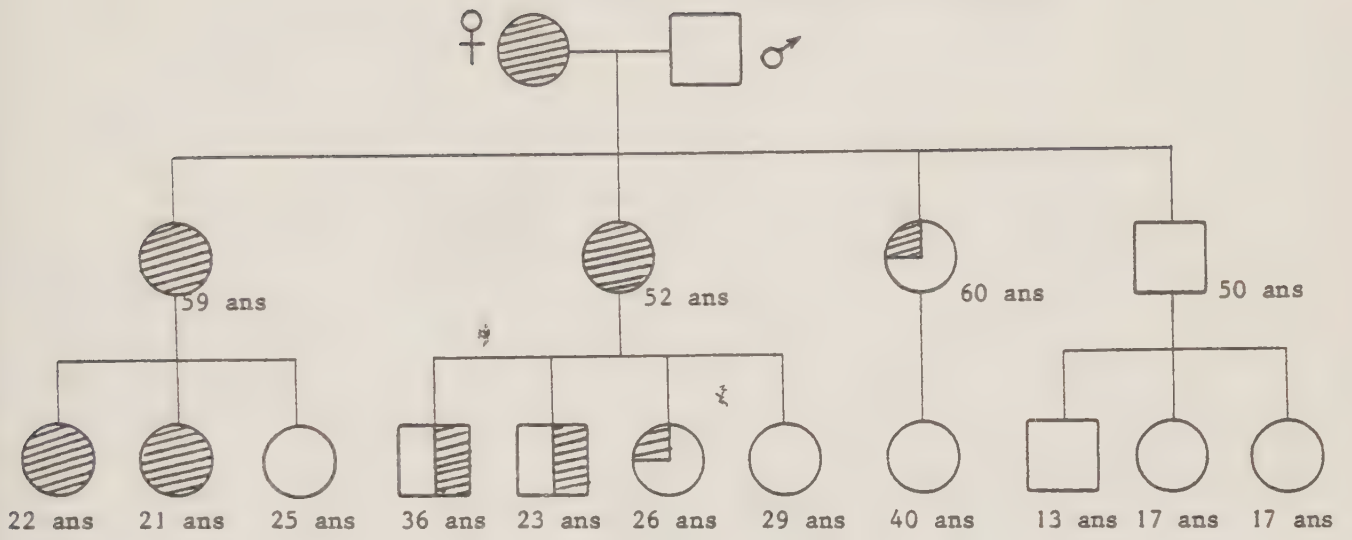
Lors de l'hospitalisation, la découverte d'une protéinurie amène à rechercher une amylose rénale qui est mise en évidence par la biopsie.

L'enquête familiale révèle 9 sujets atteints à des degrés divers : 5 ont une néphropathie, l'origine amyloïde étant prouvée dans 2 cas.

- En 1970, GUENEL, BUREAU L., BARRIERE et BUREAU B. (Réf. 7 - 45) rapportent à la réunion de Nantes de la Société Française de Dermatologie, le cas d'une jeune femme de 21 ans, atteinte d'une conjonctivite depuis l'enfance, de surdité de perception depuis l'adolescence, de poussées urticariennes depuis quelques années, non prurigineuses, et d'allure circinée.

La survenue d'arthrites et d'arthralgies ne date que d'un an avant l'hospitalisation pour protéinurie et oedème des membres inférieurs. La biopsie rénale, met en évidence l'amylose.

Arbre généalogique de la famille décrite par BLACK (1969)



Cas n° 11



Individu sain



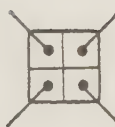
Individu atteint

Surdité

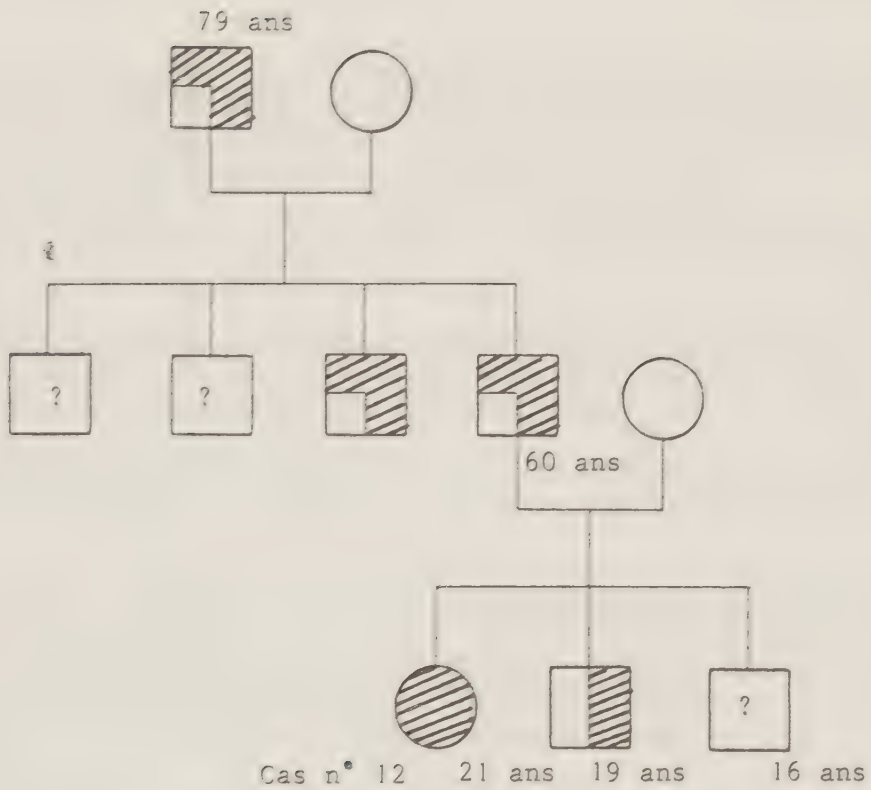
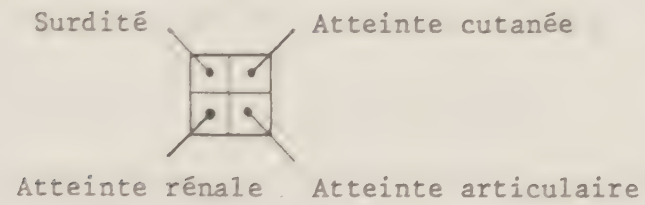
Atteinte cutanée

Atteinte rénale

Atteinte articulaire



Arbre généalogique de la famille décrite par GUENEL (1970)



L'enquête familiale retrouve 4 autres membres atteints.

- En 1972, LAGRUE, VERNANT, REVUZ, TOURAINÉ et WEIL (Réf. 59) publient une cinquième observation familiale.

Elle concerne un patient de 40 ans souffrant de crises arthralgiques depuis l'enfance, accompagnées ou non d'une éruption urticarienne non prurigineuse et d'une conjonctivite.

La surdité a été remarqu  e vers l'âge de 30 ans et s'aggrave progressivement.

La peau du visage et du cou paraît infiltrée.

La découverte à un examen systématique d'une protéinurie amène à faire une biopsie rénale qui prouve l'amylose.

L'enquête familiale retrouve 9 autres membres atteints : le patient étant le seul à avoir une atteinte rénale.

- En 1973, FABRE, MACH et PERROTTET, (Réf. 35 - 80) rapportent à Genève, le cas d'un Anglais de 44 ans, souffrant depuis l'âge de 7 ans d'une surdité de perception et de poussées d'arthrite touchant plusieurs articulations, accompagnées d'une éruption urticarienne fébrile.

Il développe vers la quarantaine une insuffisance rénale (biopsie non faite).

L'élément particulier de cette observation réside dans un hypogonadisme ; on retrouve aussi des troubles neurologiques (chorée, polynévrite) et une série d'anomalies osseuses constitutionnelles.

L'enquête épidémiologique n'a pas retrouvé de lien de parenté avec les familles anglaises atteintes de syndrome de MUCKLE et WELLS.

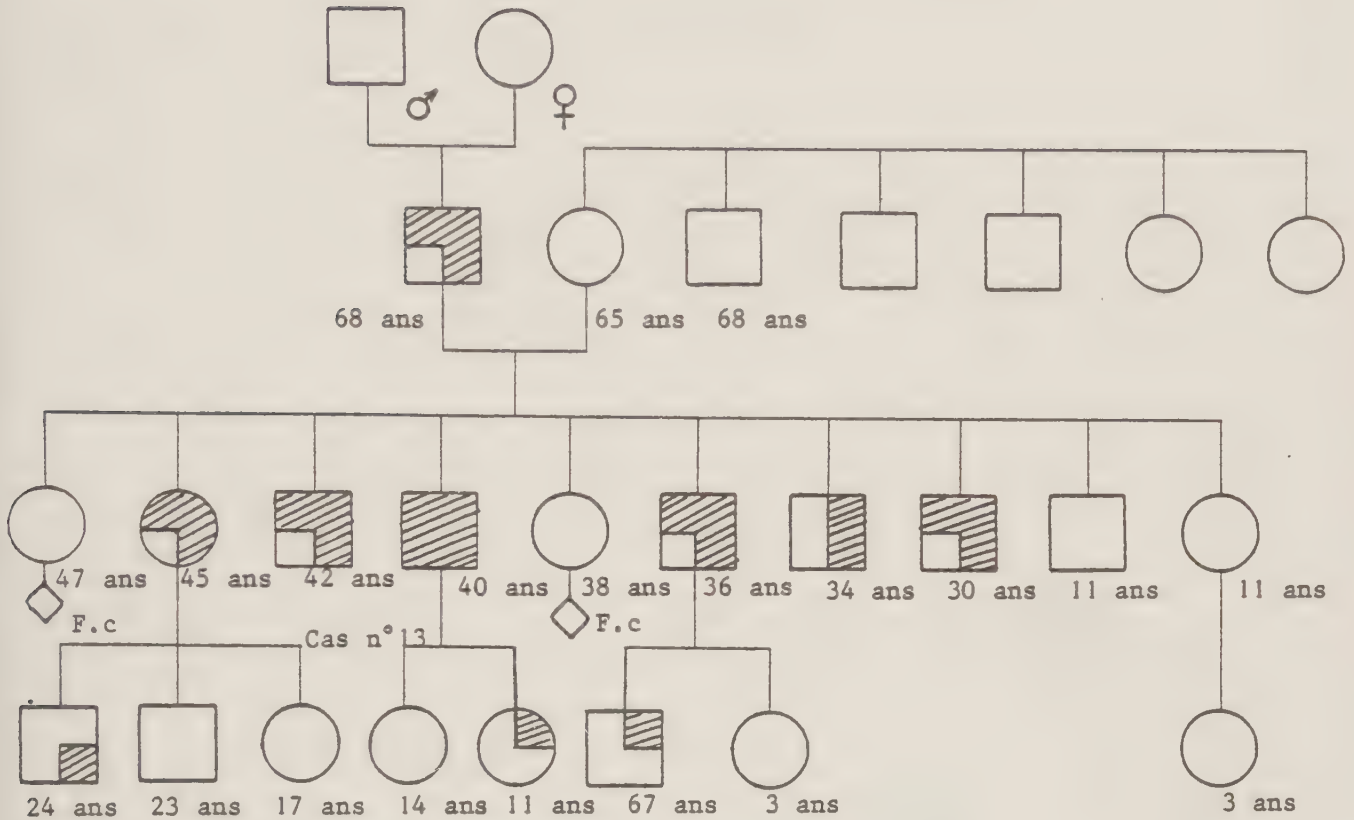
- En 1975, CHAMPION (Réf. 24) de Cambridge, décrit un cas familial concernant une jeune femme de 29 ans, sa fille de 4 ans et son fils de 1 an. La mère a des poussées urticariennes quotidiennes parfois associées à des arthralgies depuis l'âge de 2 ans, une conjonctivite chronique et une surdité depuis l'enfance. Il n'a pas été fait de biopsie rénale.

Les 2 enfants ont des éruptions cutanées depuis la naissance, seule la fille a des arthralgies et un audiogramme pathologique.

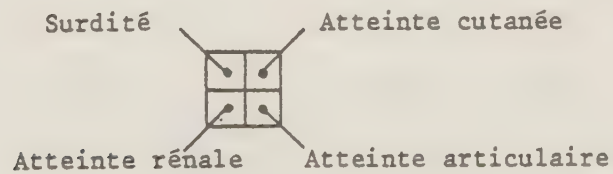
Cette observation avait déjà été rapportée en 1973 (Réf. 49) comme une maladie de STILL d'incidence familiale accrue.

- La même année, DE CASTRO TORRES, PEREDA GARCIA, et DORADO POMBO (Réf. 31 - 23) rapportent le premier cas espagnol.

Arbre généalogique de la famille décrite par LAGRUE (1972)

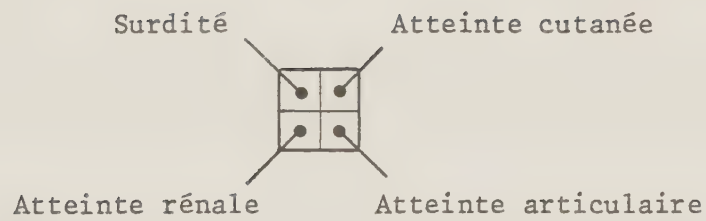
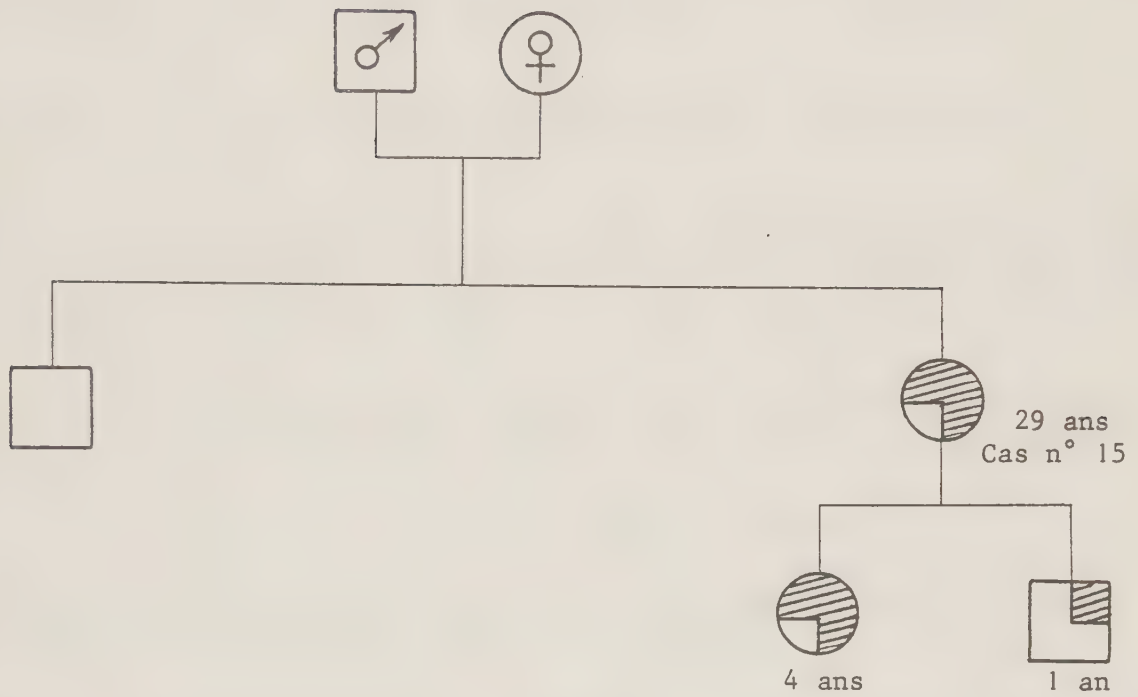


◇ Fausse couche



AM : Amylose

Etude familiale publiée par CHAMPION (1975)



Il s'agit d'un jeune homme de 22 ans, présentant depuis la naissance un rash urticarien, non prurigineux, fébrile, déclenché ou non par les changements de température. Il s'accompagne d'arthralgies.

A l'âge de 5 ans, indépendamment des épisodes antérieurs, surviennent des douleurs articulaires durant 10 jours, sans fièvre, touchant toutes les articulations des extrémités.

A 22 ans, apparaît un syndrome néphrotique en rapport avec une amylose rénale. La substance amyloïde est présente dans un ganglion axillaire biopsié, mais pas dans la synoviale.

L'audiogramme révèle une surdité de perception bilatérale. La biopsie cutanée en peau lésionnelle montre une vascularite non spécifique. L'immunofluorescence directe est positive avec des dépôts d'IgG, d'IgM, de fibrinogène et de C3 sur les vaisseaux de l'hypoderme.

- En 1976, PROST, BARRIERE, LAGENT, COTTIN et WALLEZ (Réf. 83 - 102) rapportent la septième observation familiale.

Elle concerne un homme de 31 ans qui est atteint d'une surdité de perception bilatérale depuis l'âge de 5 ans, d'urticaire apparue vers l'âge de 7 ans, non prurigineuse d'allure circonscrite, siégeant plus volontiers sur les membres et le thorax. Les crises durent moins de 24 h et s'accompagnent d'une rougeur conjonctivale.

Des manifestations articulaires qui avaient fait parler de RAA à l'âge de 20 ans, existent depuis l'âge de 7 ans ; elles ne sont pas contemporaines des signes cutanés.

Le bilan rénal est normal, y compris la biopsie.

L'enquête familiale retrouve 6 autres membres de la famille porteurs d'un tableau comparable, sans atteinte rénale.

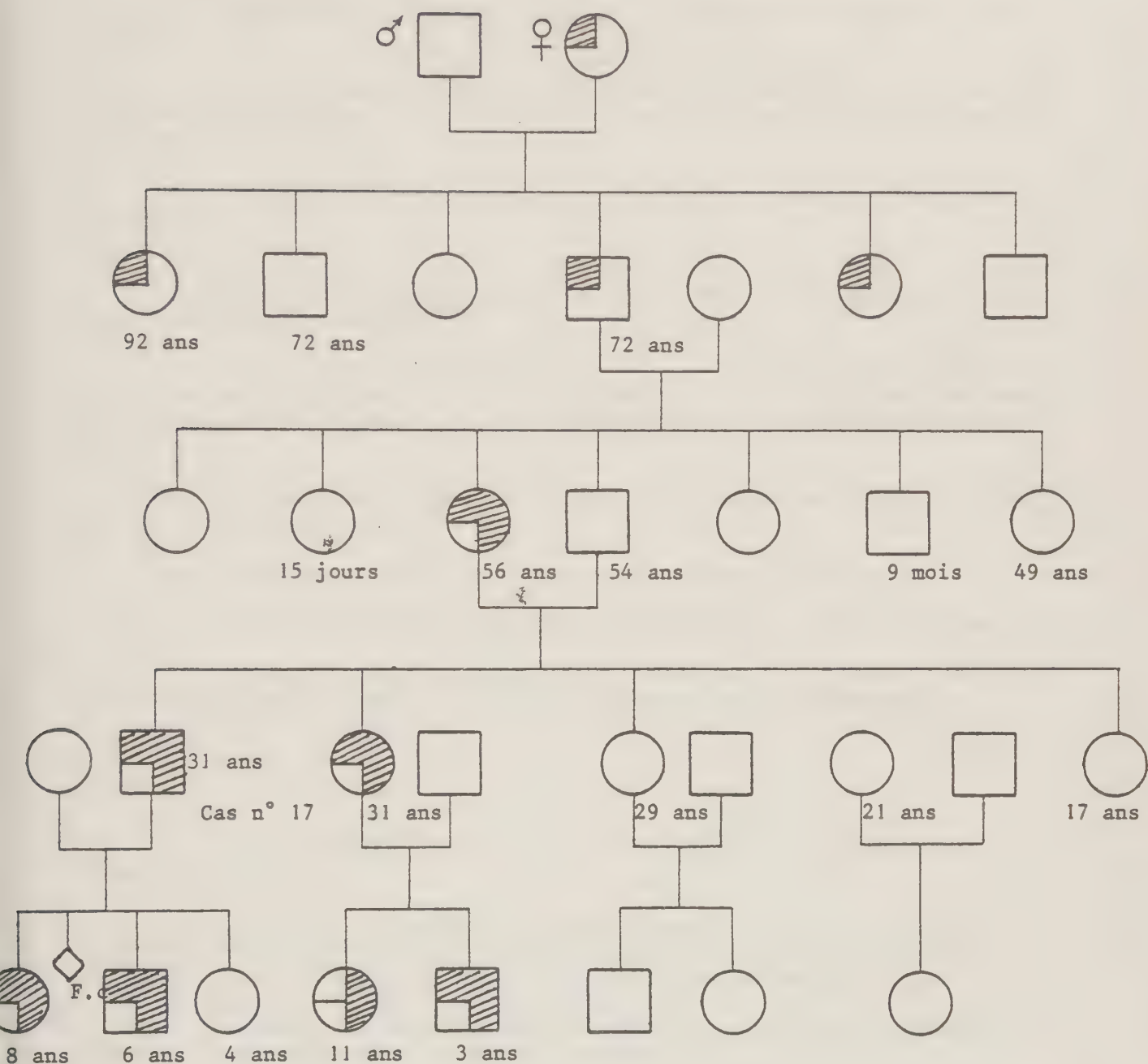
- En 1976, SERRATRICE et d'OMEZON (Réf. 92 - 15) publient à Marseille un cas isolé concernant un enfant de 6 ans qui présente depuis la naissance des crises urticariennes non prurigineuses, presque quotidiennes, s'accompagnant de rougeur conjonctivale et de crises douloureuses des membres avec rétractions musculaires.

S'ajoutent à ce tableau, une hypoacousie perceptive, des signes digestifs à type de diarrhée, vomissements puis anorexie, et un petit syndrome dysmorphique : main creuse, obliquité de l'étage antérieur de la base du crâne.

Il n'y a pas d'atteinte rénale : biopsie non faite.

L'enquête familiale est négative.

Arbre généalogique de la famille décrite par PROST (1976)



Surdité

Atteinte cutanée

Atteinte rénale

Atteinte articulaire

F.c = Fausse couche

- En 1977, WARIN (Réf. 103) rapporte le cas d'un enfant de 8 ans présentant depuis la naissance des crises urticariennes fébriles, quasi-quotidiennes, non prurigineuses, peu papuleuses, qualifiées d'urticaire morbilliforme.

Surviennent 4 ans plus tard, des arthralgies des hanches et des genoux.

L'audiogramme retrouve 5 autres membres atteints. Le père de l'enfant est mort à 44 ans dans un tableau de confusion mentale et de gangrène des membres inférieurs.

L'autopsie révèle une nécrose fibrinoïde notamment rénale sans amylose.

- En 1978, MORACCHIOLI de Grenoble (Réf. 76) rapporte dans sa thèse un nouveau cas familial.

Il concerne une jeune femme de 26 ans, atteinte depuis l'âge de 1 an d'éruption urticarienne, non prurigineuse, favorisée par les changements de température et les émotions, et s'accompagnant d'une hyperhémie conjonctivale.

Les arthralgies ont débuté vers l'âge de 10 ans, contemporaines ou non des signes cutanés.

Depuis 4 ans, sont apparues de véritables arthrites.

La surdité a été notée 5 ans auparavant et a tendance à s'aggraver.

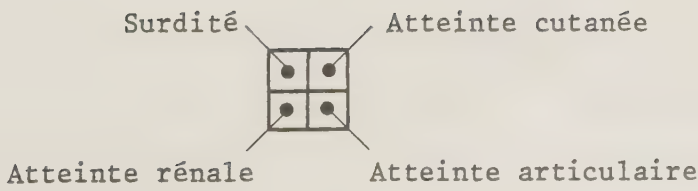
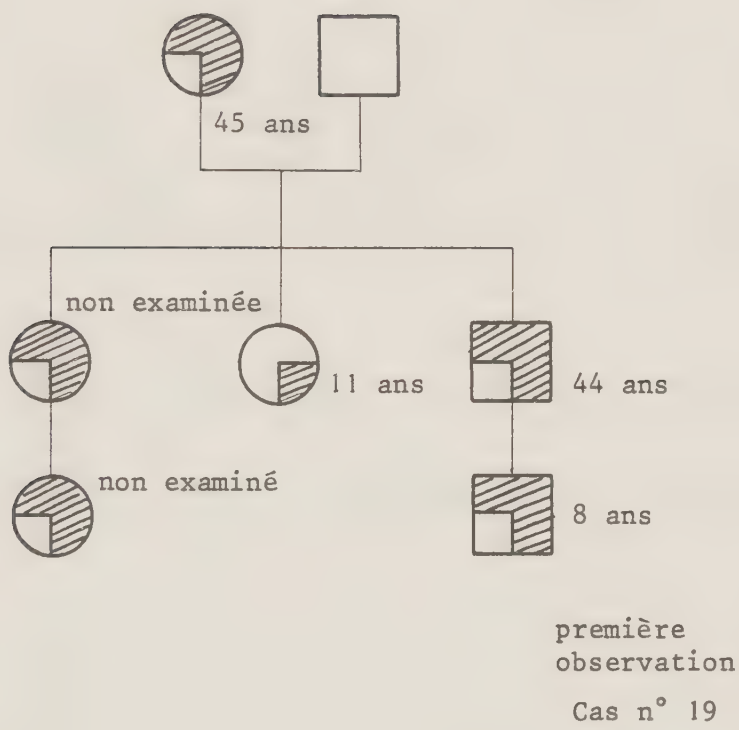
L'enquête familiale concerne 17 personnes et 5 générations : 10 autres sujets sont atteints, mais on ne retrouve pas de néphropathie.

Notre observation est donc la 15ème de la littérature, et le 21ème cas publié.

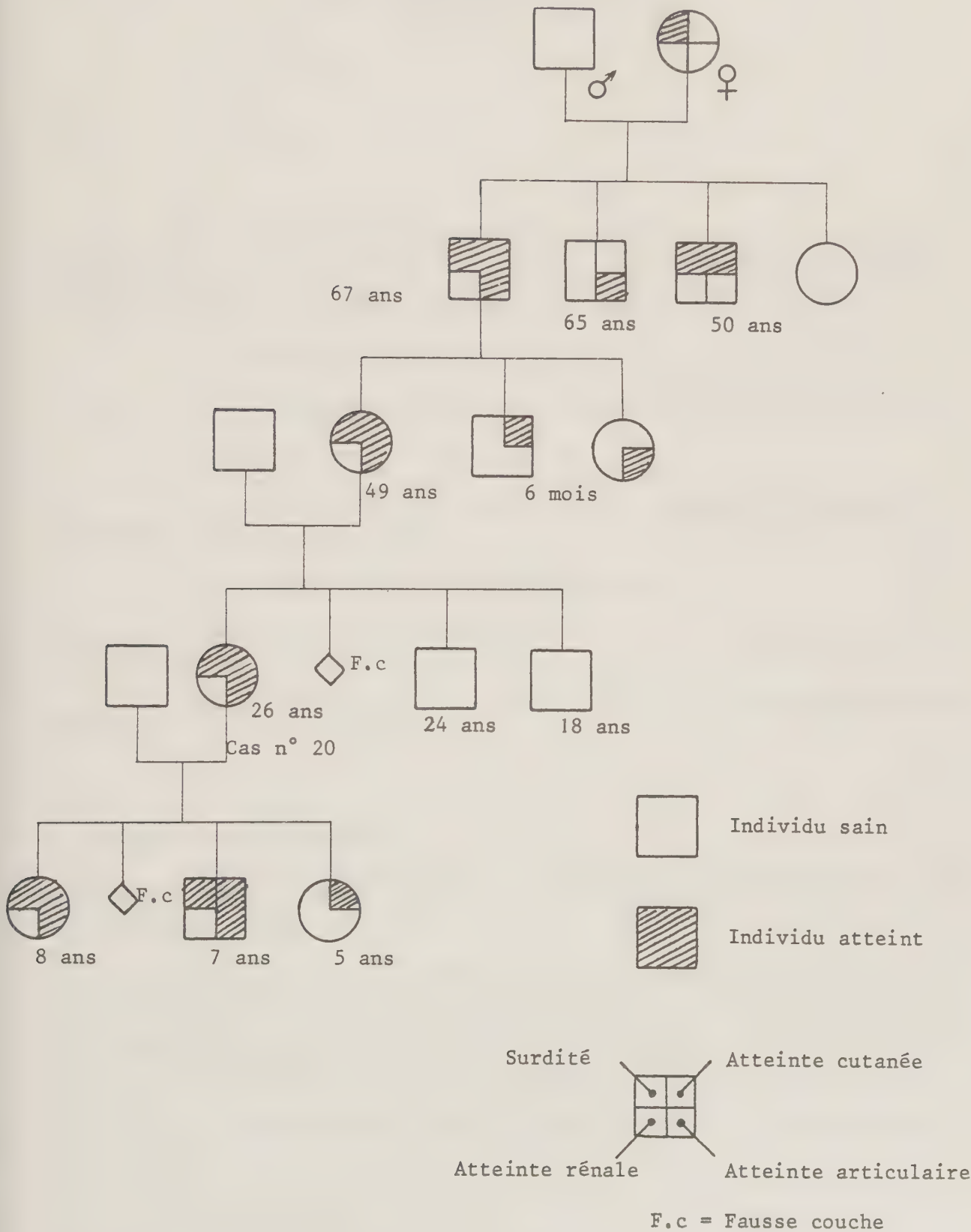
En reprenant les arbres généalogiques, on retrouve 17 sujets atteints du syndrome complet, 31 sujets atteints de 3 signes, 8 atteints de 2 signes, et 17 sujets ayant uniquement 1 des 4 symptômes principaux.

Au total 73 patients sont concernés par le syndrome de MUCKLE et WELLS, notre patient étant le soixante quatorzième.

Arbre généalogique de la famille décrite par WARIN (1977)



Arbre généalogique de MORRACCHIOLI



III - OBSERVATION PERSONNELLE

M. P. Jean-Marcel, né le 19 mai 1913, dans une petite ville de l'ouest de Lyon est admis dans le service de néphrologie, du Pr. FRANCOIS à l'hôpital de l'Antiquaille en janvier 1977 pour bilan d'une protéinurie découverte en novembre 1975 : (observation n° 1606).

Les antécédents pathologiques de ce malade sont chargés :

Outre une hypoacousie existant depuis l'adolescence, on retient :

- une pleurésie à l'âge de 11 ans,
- plusieurs congestions pulmonaires, notamment en captivité, où il a également souffert de scorbut,
- de nombreux épisodes d'épigastralgies,
- des crises urticariennes depuis 1970, avec arthralgies et malaise général fébrile,
- plusieurs hospitalisations pour bilan d'une image radiologique anormale de la colonne lombaire.

1 - MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Elles débutent en 1952 par de nombreuses crises douloureuses épigastriques traitées par le Bismuth. La radiographie gastrique n'avait pas montré d'image ulcéreuse.

En 1964, Mr P. est hospitalisé à l'Hôtel-Dieu dans le service du Pr. VACHON pour des crises douloureuses abdominales. Il s'agit d'une douleur à type de torsion, de siège épigastrique irradiant dans l'hypochondre et la fosse lombaire gauches, évoluant sur le mode continu, sans paroxysmes pendant cinq jours, nécessitant le recours à la morphine.

La température est à 38° - 39° avec anorexie et constipation.

On assiste à trois épisodes identiques au cours de l'année 1964.

Le bilan effectué : (amylasémie - amylasurie - Addis - Urographie intra-veineuse, radio gastrique) est négatif.

En 1966, nouvelle hospitalisation pour suspicion de Saturnisme devant un tableau de troubles digestifs intenses : douleurs abdominales, vomissements, diarrhée suivie de constipation, température à 39°.

L'intoxication au plomb ne s'est pas confirmée. Aucune étiologie ne s'est précisée. (Cholécystographie normale).

Des crises identiques se sont répétées en 1967, puis en 1970. Elles ont disparu avec la survenue d'une urticaire la même année.

En 1974, dans le service de dermatologie du Pr. MOULIN, le chimisme gastrique révèle une archlorhydrie basale.

En 1975, dans le service du Pr. GIRARD à l'hôpital de la Croix-Rousse le lavement baryté, le transit gastro-duodénal sont normaux. La biopsie de foie est également normale.

Mr. P. est traité par des tétracyclines, des sulfamides, colchicine, des anti-inflammatoires, toujours très mal supportés sur le plan digestif : douleurs, vomissements.

En 1977, dans le service du Pr. FRANCOIS, un bilan digestif complet montre :

- une amylose diffuse (jéjunum estomac - rectum),
- une malposition cardio tubérositaire,
- des signes de malabsorption intestinale.

Toutefois, il n'existe pas de macroglossie ni d'atteinte des muqueuses buccales.

Depuis cette époque, Mr. P. signale une dyspepsie à type de ballonnements, des nausées et un ptyalisme.

2 - MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles débutent en 1970, par une poussée urticarienne, qui se répètera 6 mois après, puis à intervalles de plus en plus rapprochés (2 à 3 par mois). Elles durent de quelques jours, à 2 à 3 semaines. C'est ce qui motive une hospitalisation en milieu dermatologique : Service du Pr. Moulin, en janvier 1974 (Hôpital de l'Antiquaille).

Le bilan effectué à la recherche d'une étiologie est négatif. Toutefois on note l'accélération de la vitesse de sédimentation à 50 %, et la présence d'un livedo reticularis étendu et intense.

L'éruption urticarienne a des caractères particuliers : elle est assez diffuse, mais respecte le visage et prédomine à la racine des membres.

Elle est plutôt de type cholinergique, formée d'éléments de petite taille (moins d'un centimètre); mais elle n'est pas prurigineuse : il existe une sensation de brûlure.

Chaque crise est accompagnée d'un malaise général avec hypersudation, d'une température pouvant atteindre 39°, d'oedème des chevilles et des doigts et d'arthralgies : chevilles, genoux.

Il existe parfois une poussée de gingivite. Il n'y a pas de facteur déclenchant précis. Les antihistaminiques, les anticholinergiques n'ont aucune action.

3 - MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Elles sont plutôt de type arthralgique accompagnant l'éruption cutanée, atteignant les chevilles et surtout les genoux, avec myalgies des mollets gênant le sommeil.

En septembre 1974, Mr. P. se plaint de lombalgies au cours d'un amaigrissement d'une dizaine de kilo. Il est alors hospitalisé dans le service du Pr. GIRARD où il fera 5 séjours durant l'année 1975.

La radio de colonne lombaire montre une image évoquant une métastase ; un bilan est donc fait à la recherche du néoplasme primitif (exploration digestive, urographie intra-veineuse, scintigraphie thyroïdienne, scintigraphie osseuse, biopsie prostatique, myélogramme, ponction ganglionnaire, lymphographie).

Tous les examens sont négatifs, on retient alors le diagnostic de Fièvre de Malte, devant la répétition des épisodes fébriles, l'image osseuse, la forte positivité de l'intradermoréaction à la Mélitine, bien que le sérodiagnostic mélitococcique ait toujours été négatif, et qu'il n'y ait pas d'anticorps bloquants.

On a alors commencé un traitement par des tétracyclines, remplacées par des sulfamides au bout de 6 semaines en raison de la mauvaise tolérance digestive, puis par des cyclines intra-veineuses.

On note une atténuation des signes lombaires : douleur, raideur vertébrale, mais la vitesse de sédimentation se maintient autour de 60 %.

4 - ATTEINTE RENALE

En octobre 1975, après la cure de Vibraveineuse^R, on découvre à la Croix-Rousse pour la première fois une protéinurie à +++, qui se confirme lors de l'hospitalisation suivante, en décembre.

A partir de cette époque, Mr. P. est suivi par son médecin traitant, qui constate l'augmentation régulière de la protéinurie.

En mai 1976, il apparaît des oedèmes douloureux des membres inférieurs, d'abord intermittents, puis permanents perturbant le sommeil.

Il existe une asthénie, une dyspnée modérée à l'effort.

Une hospitalisation dans le service de néphrologie du Pr. FRANCOIS à l'Antiquaille est décidée en janvier 1977. Devant la constitution d'un syndrome néphrotique pur, sans insuffisance rénale, ni hypertension artérielle, associé à des poussées fébriles et des crises douloureuses abdominales, on évoque le diagnostic de maladie périodique.

Mr. P. est alors remontré au Pr. MOULIN qui soulève l'hypothèse de syndrome de MUCKLE et WELLS devant l'association urticaire, surdité, néphropathie.

Ce diagnostic se confirme lors du résultat de la biopsie de rein qui met en évidence l'amylose.

Par analogie avec la maladie périodique, un traitement à la Colchicine (Réf. 109) associé à des diurétiques et des protecteurs de la muqueuse gastrique est commencé en mars 1977, mais il doit être modifié au bout d'un mois, en raison des troubles digestifs, la Colchicine est remplacée par du Colchimax^R mieux toléré.

En octobre 1977, Mr. P. est réhospitalisé pour phlébothrombose de la jambe gauche, rapidement améliorée par la mise à l'héparine.

La phlébographie rénale élimine une thrombose rénale associée.

L'état rénal reste assez stable jusqu'en avril 1978, où il s'aggrave : apparition d'un prurit permanent indépendant de l'éruption cutanée, de crampes nocturnes avec syndrome des jambes sans repos.

L'hospitalisation de juin 1978 confirme l'altération rénale : forte augmentation du taux d'urée et de la créatinémie, laissant prévoir le recours proche à la dialyse rénale.

5 - LA SURDITE

Elle existe depuis l'adolescence, sans être très invalidante.

Les différents audiogrammes ont montré qu'il s'agissait d'une surdité de perception bilatérale surtout pour les sons aigus.

6 - A L'EXAMEN, l'état général est bien concerné, malgré une certaine fatigue.

La tension artérielle est à 14/8. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale.

On retient, outre l'éruption cutanée, des adénopathies inguinales bilatérales et carotidiennes droites, et une abolition des réflexes ostéotendineux des membres inférieurs.

Les examens para-cliniques sont regroupés dans les tableaux suivants.

- oOo -

HEMATOLOGIE

	Taux normaux	Août 64	Jan 74	Nov 74	Feu 75	Mars 75	Avr 75	Oct 75	Janv 75	Feu 77	Oct 77	Nov 77	Juin 78
Vitesse de sédimentation	< 20 mm	15	50	54	65	55	55	58	125	144	148	135	65
Numération hématies = millions	4,2 - 5,4	4,7	4,38	4	3,2	3,8	4,1	4,1	3,7	3,5	3,8	3,2	2,9
Numération des leucocytes	5.000-10.000	7.700	9.100	10.900	20.600	13.400	14.400	9.700	11.700	13.600	12.600	12.400	12.300
Fibrinogène	3 - 5 g°/°°												

TABLEAU N° 1

Evolution du bilan hématologique depuis 1964

Accélération progressive de la vitesse de sédimentation.
 Anémie modérée
 Hyperleucocytose stable.

TABLEAU N° 2

EVOLUTION DES FONCTIONS RENALES PENDANT 4 ans 1/2

- Protéinurie isolée pendant 9 mois
- Puis élévation de la créatininémie contemporaine d'une baisse des clearances, et d'une augmentation du taux d'urée sanguine.
- Pas d'hématurie.

EVOLUTION DES

		Taux normaux	Jan. 1974	Mai 75	Déc. 75	Jan. 77	Fév. 77	
S A N G	Urée g/l	0,20-0,40	0,18	0,14		0,28	0,36	
	Créatine mg/l	< 12			8	14	20	
	Potassium meq/l	3,5-4,5	3,9			4	3,9	
	Sodium meq/l	138-142	138			137	134	
	Calcium mg/l	85-100				87	85	
	Phosphate mg/l	20-40				46	44	
	Ac. urique mg/l	30-60				62	56	
U R I N E	Glycosurie g/24h	0	0		0			
	Protéinurie g/24h	0	0	++	0,90	6,58	5,55	
	Addis : hématies/min	< 1000	< 1000		< 1000	2500	< 1000	
	leucocytes/min	< 1000	< 1000		< 1000	2500	15000	
	Electrophorèse des protéines urinaires					Trouble très important de la perméabilité glo- mérulaire de type moyen- nement sélectif		
F O N C T I O N N E M E N T	Cléarence de la créatinine ml/min	120-130 ml/min				64		
	Clearance de l'urée : ml/min	60-90 ml/min				49		
	Phlébographie rénale							
	UIV			Normale				
	Echotomographie rénale							

FONCTIONS RENALES

Mars 77	Sept 77	Oct 77	Nov 77	Déc 77	Jan 78	Fév. 78	Avril 78	Juin 78	Juillet 78
0,45	0,62	1,03	0,70	0,60	0,80	0,82	1,05	1,10	1,01
19	10	62,5	57,8	53,4	44,2	47,2	69,4	92,5	40,2
3,5	4,3	5,4	4	5,2	5,8	5,6	5,6	4,9	6,5
135	134	130	135	138	138	140	138	137	140
88	83	79	77		79	82		82	
45	42	26	45		31	46		45	
45	46,5	43	495	54	46	50	51	47	
	8,25	5,52 < 1000 < 1000	5,20 Identique					110 5,63 5900 < 1000 Identique	
		13 12	11 12					10,6 9,5	
			Pas de throm- bose veineuse rénale						
			Contour rénal régulier Diamètre longitudinal Rein droit : 8,7 x 4,7 Rein gauche : 8,8 x 4,8 Diamètre transversal Rein droit : 5,6 x 4,8 Rein gauche : 6,5 x 4,6						

TABLEAU N° 3

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

- Elévation du taux des α_2 globulines (correspondant à l' α_2 macroglobuline) et des gamma-globulines.

Normalisation des taux avec l'évolution du syndrome néphrotique, et baisse du taux des protéines totales et de l'albuminémie.

- Le complément total et ses fractions sont pratiquement normaux.
- Pas d'auto-anticorps.
- L'intradermoréaction à 10 U de tuberculine est négative, à 50 U = +

ELECTROPHORÈSE		Taux normaux	1974	1975	Jan. 77	
	Protéines totales	75 g/l $\pm$ 10	70	78	52	
	Albumine	60 $\pm$ 5	49	44	28,5	
	α 1	3 $\pm$ 1,5	3	6	6,5	
	α 2	8 $\pm$ 3	9	14	25	
	β globulines	11 $\pm$ 3	5	15	21,5	
	γ	18 $\pm$ 3	24	21	18,5	
Immunoélectrophorèse des protéines sanguines			Haptoglobine et α_1 anti-trypsine un peu augmentées		Forte augmentation de α_2 macroglobuline et des haptoglobines	
Dosage des immunoglobulines sanguines		IgG = 800 - 180 IgA 89 - 450 IgM 70 - 160 IgE < 300 UI		75	810 548 344	
Cellules LE			0	0	0	
Cryoglobulines			0			
Ac. antithyroïde						
Ac. antinucléaires A.C.A.N.			0	0	1/64 aspect réticulé	
Ac. anti DNA natif		< 15 U/ml < 20 % d'ADN précipité			2 13 %	
Ac. antimuscle strié				0		
Ac. antimitochondries				0		
Ag. Australia Ac. Australia				0 0		
Immuns complexes circulants			0			
Complément						
C3		80 - 140			100	
C4		20 - 50			43,5	
C3 activator		12 - 50			19,5	
Cy 9		100 %			90	
CM 50		50 $\pm$ 15	40		56	
Groupage HLA						

N O L O G I E

Fev. 77	Mars 77	Sept 77	Oct 77	Nov 77	Juin 78
44		63	51	47	57
22,5		37	39,5	40,5	55,5
6,5		7	6	6,5	4,5
30		21	19	17	10
23		19	20,5	17,5	12,5
18		16	15	18,5	17,5
Très forte augmentation de l' α_2 macroglobuline					
1560			710		
492			584		
236			227		
			0		
0					
			0		
		23 37 %			
			109 101 28,8 71,5 63		
A ₉ - A ₁₁ B ₅ - B ₁₈					

TABLEAU N° 4

BILANS VISCERAUX

HEMATOLOGIE	• Accélération de la vitesse de sédimentation > 100. Anémie normochrome, normocytaire. Hyperleucocytose. Hyperfibrinémie. (1977) myélogramme : normal. 1975 : Biopsie de moelle. Surcharge en fer hémossidérique. • Lymphographie (1975) : hypertrophie de certains ganglions à gauche, d'aspect simplement inflammatoire. • Scintigraphie splérique (1975) : rate hypertrophiée modérément, homogène.
COEUR POUMON	• Radio thoracique normale • ECG (1974-1977): Trouble de la conduction auriculo-ventriculaire : PR = 0,24 secondes. Bloc de branche droit incomplet
DIGESTIF	• Chimisme gastrique (1974) : Achlorydrie basale pauvrement stimulée par l'histamine. Malposition cardio-tubérositaire gastrique, avec à l'endoscopie des signes d'oesophagite et d'antrite atrophique. • Syndrome de malabsorption intestinale - carence en acide folique et vitamine B12 - test de Schilling positif : défaut d'absorption intestinale de vitamine B12 non corrigé par l'adjonction de facteur intrinsèque. - dosage de ¹⁴C dans les selles : quantité diminuée : 2 % de la dose ingérée (normale = 5 %). • Exploration biologique hépatique normale. Scintigraphie hépatique normale.
NEUROLOGIE	• Electromyogramme (1975) : atrophie neurogène des 2 sciatiques poplités externes. Tracé d'allure myogène au niveau des 2 quadriceps. (1977) : atteinte polynévritique des membres inférieurs et des membres supérieurs, surtout les cubitiaux.
GLANDES ndorines METABO LISME	• Hyperlipidémie : Lipides totaux 11 g/l (N = 4 à 7 g) (1977) Cholestérol 4 g/l (N = 1,6 à 2,4 g) Triglycérides 2 g/l (N = 0,5 à 1,5 g) • Dosage des porphyrines urinaires normal (1975) • Chromatographie des acides aminés urinaires, normale (1977) • Scintigraphie thyroïdienne : normale • Dosages hormonaux : Aldostérone sanguine = 45 pg/ml = normal Acide vanyl mandélique) urinaires = normal Catécholamines totales Cycle du cortisol plasmatique = normal Parathormone plasmatique (juin 78) = 3330 pg/ml (N = 410-880)

OS TICU TIONS	. Radiologie : 1975 : lésion du disque L₄ - L₅. Petite géode du bord inférieure de la 4^e vertèbre lombaire. Condensation périgéodique. 1977 : - Discarthrose L₄ - L₅ avec pincement, ostéophytose et condensation des plateaux. - Radio des genoux normale. . Scintigraphie osseuse : 1975 : atteinte de L₄ - L₅.
EIL ORL	- Cataracte bilatérale - Staphylome myopique - Artères grêles avec quelques signes du croisement. 1977 : audiogramme : surdité de perception bilatérale, pour les sons aigus.

Sont groupés ici les résultats des explorations biologiques, radiologiques, scintigraphiques et électriques.

Les anomalies seront détaillées dans le chapitre suivant.

- oOo -

TABLEAU N° 5

ETUDE HISTOLOGIQUE

De nombreuses biopsies ont été faites au cours des différents séjours hospitaliers.

- Les colorations de la substance amyloïde n'ont pas été faites en 1975.
- L'amylose est retrouvée dans le rein et le tube digestif.

ORGANE	DATE EXAMINATEUR	COMPTE-RENDU HISTOLOGIQUE	EXAMEN EN IMMUNO- FLUORES- CENCE
Prostate	Jan 75	Aspect de fibromyoadénome sans suspicion de malignité	
Ganglion axillaire	Mars 75	Abondante population lymphoïde. Pas de cellules malignes. Adénite non spécifique.	
Foie	Mai 75 Pr VAUZELLE Croix- Rousse	Pas de distorsion de l'architecture lobulaire du foie. Pas de portite, ni de foyer de cytolyse. Signes très discrets de souffrance cellulaire (anisocytose, anisocaryose, Surcharge stéatosique microvacuolaire très minime. Perls négatif. Imprégnation argentique normale.	
Muscle	Mai 75	Fibres histologiquement normales, entourées par du tissu conjonctif non inflammatoire dont les vaisseaux sont normaux.	
PEAU	4/2/1977 Pr MOULIN Antiquaille 77-343	L'épiderme présente une structure normale. Le derme papillaire et la partie supérieure du derme réticulaire sont occupés par une infiltration cellulaire polymorphe, importante, péri-capillaire : il s'agit en majorité de polynucléaires neutrophiles avec de rares éosinophiles. Les cellules mononucléées sont de type histiocyttaire. On observe de rares lymphocytes et quelques mastocytes sur la coloration par le bleu de Toluidine. Les capillaires ont un endothélium turgescent et sont entourés par un discret oedème interstitiel, Pas de dépôts de substance mucineuse, ni amyloïde sur les colorations spéciales (bleu de Toluidine, bleu Alcyan - Violet de Paris).	Pas d'anti-corps fixés

ENQUETE GENETIQUE

Elle a porté sur 5 générations et concerne 43 personnes.

Sept sujets ont été examinés et ont eu le bilan suivant :

- Protéinurie des 24 h
- Hémogramme
- Vitesse de sédimentation
- CH 50 et fractions du complément sérique
- Créatininémie
- Electrophorèse du sérum sur acétate
- Anticorps antinucléaires
- Immunoélectrophorèse sanguine avec dosage pondéral des immunoglobulines
- Audiogramme
- Caryotype.

Les résultats douteux ont été vérifiés.

Les constatations sont les suivantes :

. Les 4 grands parents de Mr P. sont tous décédés âgés.

. Sa mère est décédée à 67 ans, elle était diabétique avec artérite des membres inférieurs. L'existence d'une protéinurie est connue, mais semble plutôt liée à un syndrome de Kimmelstiel et Wilson.

. La fratrie de son père se compose de 5 garçons :

4 sont décédés

L'un à la guerre de 1914

Un autre, d'un cancer de la gorge.

Un troisième à 84 ans, il n'avait aucune maladie connue.

Le père de Mr P. est décédé à 59 ans de phlegmons ; il entendait bien.

Le dernier est encore vivant, il entend bien à 90 ans.

. Dans la fratrie de Mr P., 2 frères sont atteints de surdité de perception : l'un a 63 ans, l'autre : 46 ans. L'hypoacousie est bilatérale, plus marquée à gauche pour l'un d'eux. Le troisième, 41 ans, est indemne.

. Mr P. a quatre enfants :

2 filles jumelles de 31 ans

1 fils de 30 ans, qui a également un déficit auditif : petite hypoacousie de perception pour les sons aigus, plus marquée à gauche.

Aucun des sujets n'a présenté d'éruption cutanée, ni d'arthralgie. Il n'existe pas d'atteinte rénale, sauf celle probablement diabétique de la mère de Mr P. Les petits enfants sont indemnes, mais sont encore très jeunes.

L'atteinte auditive chez les 2 frères et le fils de Mr P. ne semble pas fortuite, et traduit une transmission en dominance.

. En ce qui concerne, le bilan complémentaire, on ne retrouve pas d'accélération de la vitesse de sédimentation, ni de leucocytose.

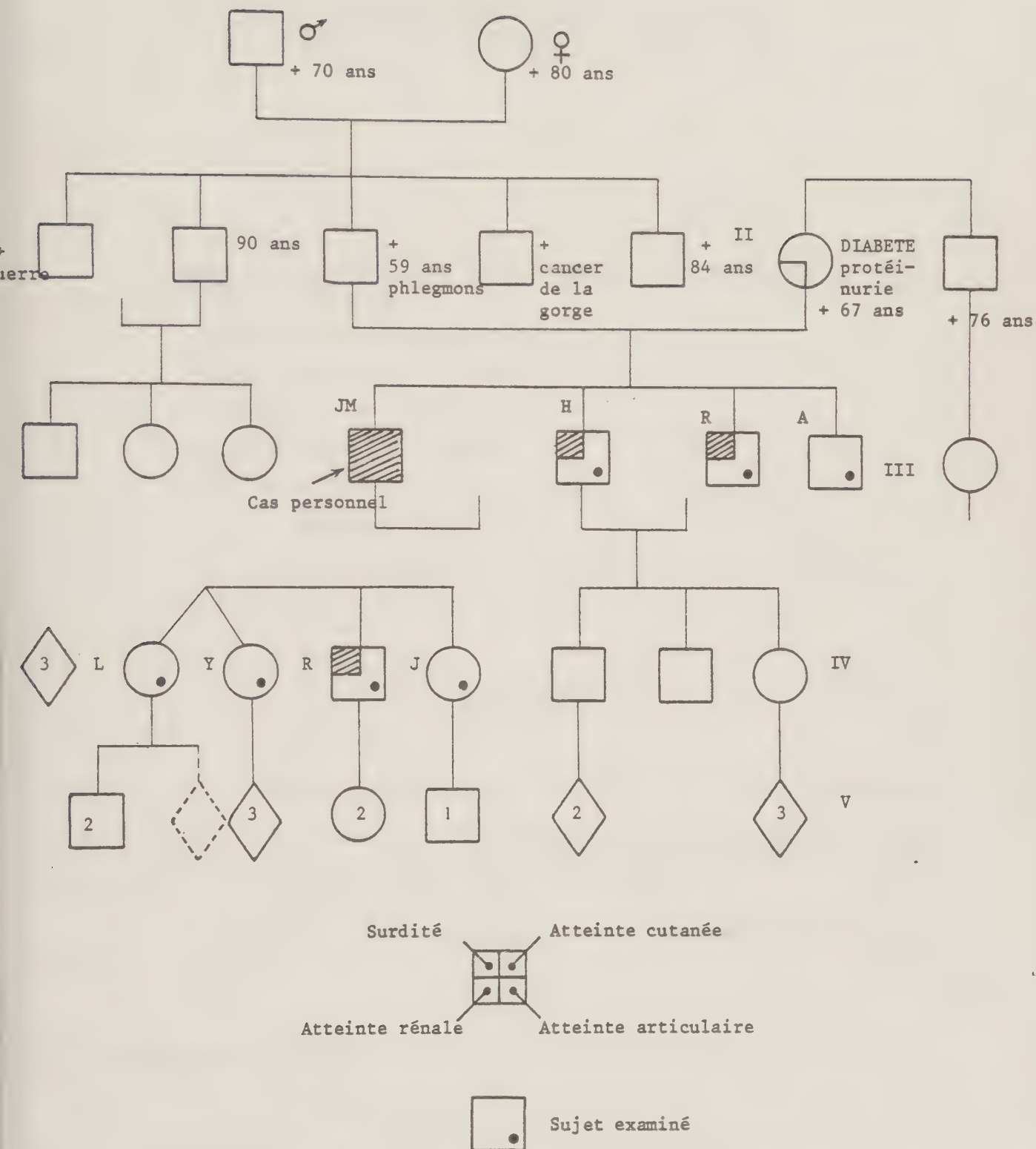
On note seulement une augmentation des IgM chez 5 sujets, et une baisse du complément hémolytique et de sa fraction C₃ chez 2 filles de Mr P. indemnes par ailleurs, résultats regroupés dans le tableau n° 6.

		CH ₅₀	C ₃	IgM
Valeurs normales		35 - 65	80 - 140	70 - 160
III R				250
IV L	Février 1977	30,3	51	184
	Novembre 1977	23,25	43	
IV J	Février 1977	30,8	33	244
	Novembre 1977	31,6	53	352
IV Y				186

TABLEAU N° 6

Enquête génétique : résultats anormaux

R - L - J - Y : Initiales des prénoms.



IV - ETUDE ANALYTIQUE DU SYNDROME DE MUCKLE ET WELLS

Dans ce chapitre, nous allons revoir les différents symptômes cliniques, c'est à dire :

- Manifestations cutanées
- Accès douloureux des membres
- Surdité
- Atteinte rénale et amylose
- Autres manifestations :
 - oculaires
 - dysmorphiques
 - neurologiques
 - digestives
 - endocriniennes
 - hépato spléno ganglionnaires
 - cardiaques.

Nous verrons également certains résultats d'examens biologiques.

Nous étudierons symptômes cliniques et biologiques dans les cas de la littérature puis dans notre observation : nous vérifierons ainsi la conformité de celle-ci aux données de la littérature.

Nous tracerons enfin les grands traits du syndrome de Muckle et Wells.

I - MANIFESTATIONS CUTANÉES

* Pour la plupart des auteurs, l'éruption est urticarienne.

- Son âge d'apparition est habituellement précoce ; parfois notée dès la naissance (CAMPBELL, DORADO POMBO, SERRATRICE, WARIN), elle survient en général dans l'enfance ou à l'adolescence, rarement plus tard (KENNEDY, ANDERSEN).

- Il s'agit de maculo-papules peu surélevées, à contours géographiques. Pour KENNEDY, les éléments sont plus petits de l'ordre de quelques millimètres de diamètre de type cholinergique. On retrouve parfois une disposition annulaire ou circinée (GUENEL - PROST).

- La localisation prédomine au thorax et aux racines des membres, se généralisant parfois (KENNEDY - ANDERSEN - PERROTTET - DORADO POMBO). Le visage est habituellement respecté sauf dans 2 cas (PERROTTET - ANDERSEN).

- Le prurit est absent ou très léger. (PERROTTET - CHAMPION).

- Les phénomènes accompagnateurs sont variés :

. température fréquente, en général modérée, mais pouvant atteindre 40°-41° (ANDERSEN).

. frissons isolés (PROST)

. malaise général

. céphalées (MUCKLE et WELLS, PERROTTET, WARIN)

. énanthème : soit le plus souvent une rougeur conjonctivale soit énanthème de la gorge et de la langue (SERRATRICE).

. les arthralgies et autres douleurs des membres sont contemporaines de l'éruption ; elles peuvent aussi être complètement indépendantes.

- Le rythme de l'éruption est généralement élevé, parfois, quotidien, et dans tous les cas pluri-mensuel.

- La durée de l'éruption est courte 24 h ou 36 h. Dans 2 cas, elle peut persister plusieurs jours LAGRUE - PERROTTET).

- L'éruption est parfois influencée par les changements de température (DORADO POMBO, PROST), le froid (BLACK) ou la chaleur (MUCKLE et WELLS, KENNEDY), les stress. Dans 1 cas (BLACK) l'éruption n'est jamais notée dans les périodes menstruelles.

Dans 2 cas privilégiés, la différence peut être faite avec de véritables crises d'urticaire :

. soit d'origine alimentaire : allergie aux raisons (ANDERSEN).

. soit d'origine médicamenteuse : un membre de la famille de PROST a fait une allergie à la Pénicilline.

- Les biopsies cutanées faites en peau urticarienne ne révèlent qu'une vascularite spécifique.

Dans 1 seul cas (DORADO POMBO), l'immunofluorescence directe est positive avec les immuns sérums anti IgG, IgM, fibrinogène et C₃.

- La thérapeutique est décevante : que ce soit les antihistaminiques, anticholinergiques ou même les corticoïdes sauf dans un cas (ANDERSEN) où une dose de 40 à 60 mg de Prednisone a eu un effet suspensif sur les crises.

Nais : naissance
Ad : adolescence
Enf : enfance

U R T I C A I R E

MUCKE et WELLS										CAMPBELL								KENNEDY										ANDERSEN										BLACK										GUENEL										LAGRUE										PERROTTEY										CHAMPION										DORADO POMBO										PROST										SERRATRICE										WARIN										MORACCHIOLO										Cas personne																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Numéro de référence										1 2 3 4										5 6 7 8										9 10										11 12										13 14										15 16										17 18										19 20										21																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Age d'apparition										Ad 16 17 Ad										Enf 5 6 7 8 Naiss										43 26										12 20										Enf 13 14										2 7										Naiss 15 16										Enf 17 18										Naiss 19 20										Enf 21																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Lignes d'accompagnement localisation										Membres										+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																				+																			

* D'autres signes cutanés sont parfois décrits :

- Épaississement de la peau chez 2 malades de MUCKLE et WELLS, localisé à l'angle de la mâchoire et à la partie inférieure des jambes.

- Infiltration jaunâtre de la peau du visage et du cou chez le malade de LAGRUE, évoquant une élastose de type sénile précoce.

- Hyperélasticité cutanée très nette au niveau du coude. (DORADO POMBO).

* Chez notre malade, les manifestations cutanées débutent tardivement, à 57 ans, par une éruption faite de petits éléments (moins d'1 cm), parfois groupés en anneaux.

Elle siège surtout au tronc et à la racine des membres, pouvant se généraliser mais respectant le visage.

Elle n'a jamais été prurigineuse : le patient signale plutôt une sensation de brûlure.

Les phénomènes accompagnateurs consistent en un malaise général avec fièvre à 38° - 39°, sueurs, oedème douloureux des chevilles et des doigts, et poussée de gingivite.

Le rythme des crises est très variable, s'accéléralant avec l'évolution de la maladie : de quelques crises mensuelles, à plusieurs crises hebdomadaire. Elles peuvent être quotidiennes durant plusieurs semaines, suivies de phases de rémission.

L'éruption n'est pas influencée par les conditions climatiques.

Les thérapeutiques essayées : anticholinergiques et antihistaminiques ont été inefficaces.

La biopsie faite en peau lésionnelle montre un infiltrat polymorphe périvasculaire. Il n'y a pas de dépôts amyloïdes. L'immunofluorescence directe est négative.

On ne note pas chez notre malade d'épaississement cutané.

Par contre, il existe un livedo très accentué des membres inférieurs.

II - MANIFESTATIONS DOULOUREUSES DES MEMBRES

* Elles sont signalées par tous les auteurs, revêtant plusieurs aspects : arthrites véritables
arthralgies
douleurs osseuses
myalgies.

- Arthrites

Les phénomènes arthritiques sont parfois au premier plan de la symptomatologie (GUENEL - LAGRUE - PERROTTET - PROST) : le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ayant même été envisagé dans certains cas (MUCKLE et WELLS, BLACK, PROST).

Presque toutes les articulations peuvent être touchées, soit isolément, soit sous forme de polyarthrite, mais on note une atteinte plus fréquente des mains, des genoux et des chevilles.

L'atteinte du rachis n'est jamais signalée.

L'âge d'apparition est précoce : enfance ou adolescence.

La fréquence des crises est rarement précisée : de 1 à 5 par mois (PERROTTET) à 2 par an (MORACCHIOLI).

Leur durée varie de 1 à 2 jours à 1 semaine (DORADO POMBO).

Les phénomènes accompagnateurs consistent en une poussée fébrile et l'éruption cutanée précédemment décrite. Dans certains cas, les deux phénomènes sont toujours indépendants (GUENEL - DORADO POMBO, PROST).

- Arthralgies

¶ Ce sont les manifestations articulaires les plus fréquemment signalées par les auteurs.

Elles accompagnent l'éruption cutanée, influencées par les mêmes facteurs climatiques, ou sont isolées. Elles peuvent alterner avec les arthrites et touchent les mêmes articulations.

- Douleurs osseuses

MUCKLE et WELLS (cas n° 3) signalent des douleurs lancinantes dans les tibias, déclenchées par la chaleur du lit.

PROST note également des douleurs tibiales dans 2 cas.

- Myalgies

Elles siègent dans les membres inférieurs : cuisses, mollets (MUCKLE et WELLS, BLACK, PERROTTET) et n'entraînent pas de gêne fonctionnelle importante.

- Un phénomène particulier est rapporté dans l'observation de SERRATRICE : il s'agit de rétractions musculaires, apparues dès l'âge de 6 semaines, douloureuses et permanentes, atteignant les bras, puis les jambes.

Enf = Enfance

MANIFESTATIONS DOULOUREUSES DES MEMBRES

	MUCKLE et WELLS				CAMPBELL				KENNEDY	ANDERSEN	BLACK	GUENEL	LAGRUE	PERROTTET	CHAMPION	DORADO POMBO	PROST	SERRATRICE	WARIN	MORACCHIOLI	Cas personnel			
Numéro de référence	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21			
Age d'apparition	16	19	17		Enf				.	26	12	19	Enf	Enf	2	4	7	6 sem	5	24	57			
Arthrites	+	+										+	+	+		+	+			+				
Arthralgies			+						+	+		+		+	+	+			+	+	+			
Douleurs osseuses			+														+							
Myalgies	+	+	+								+			+							+			
Signes d'accompagnement	Fièvre																							
	Urticaire																							
Crises/an										+	+			20			3-4			2				
Durée en jours													4	1-5		10	2-8			4-6				

Les crises sont fébriles, contemporaines de l'éruption urticaire avec attitude en flexion irréductible, partiellement améliorée par la kinésithérapie.

L'examen radiologique est négatif. Dans 1 cas (PERROTTET), les crises arthritiques ont à la longue entraîné un épaississement de l'appareil capsulo-ligamentaire des articulations atteintes.

Dans tous les cas où un traitement a été essayé, les douleurs n'ont été que très partiellement soulagées.

* Chez notre malade, les crises douloureuses sont à type d'arthralgies et de myalgies des mollets. Elles accompagnent l'urticaire et sont fébriles. Leur intensité gêne le sommeil.

Les articulations concernées sont exclusivement les genoux et les chevilles.

Les radiographies sont normales.

L'atteinte vertébrale lombaire ne semble pas devoir rentrer dans le cadre des manifestations articulaires du syndrome de MUCKLE et WELLS : la localisation rachidienne n'a jamais décrite dans la littérature. L'image radiologique a type de géodes avec ostéocondensation et pincement discal, est en faveur d'une discospondylite dont l'étiologie n'est pas claire : il ne s'agit pas d'une tuberculose (intradermo réaction à 50 U négative) le diagnostic hésite entre l'origine bactérienne et mélitococcique.

III - SURDITE

* Dans tous les cas publiés, il s'agit d'une surdité de perception bilatérale ; elle est absente dans 1 cas rapporté par CAMPBELL : celui d'une enfant de 3 ans.

Trois publications seulement rapportent des audiogrammes : celles d'ANDERSEN, de PROST et de MORACCHIOLI.

La surdité apparaît à un âge variable selon les familles, mais généralement à la même période dans une même famille, soit dans l'enfance (PROST), soit plus tard (LAGRUE). L'âge d'apparition le plus tardif est 55 ans (KENNEDY).

Il s'agit d'une surdité de perception, cependant on relève dans 1 cas une discrète surdité de transmission (ANDERSEN).

La bilatéralité est soulignée dans tous les cas, cependant, un cas de BLACK comporte une surdité beaucoup plus marquée d'un côté. L'évolutivité est très variable suivant les cas : elle est en général compatible avec une activité normale, mais on constate souvent une aggravation de l'hypo-acousie : ANDERSEN signale un malade qui, à 30 ans n'avait plus qu'une perception très diminuée des fréquences graves.

Enf = Enfance
Ad = Adolescence

SURDITE

	MUCKLE et WELLS				CAMPBELL				KENNEDY	ANDERSEN	BLACK	GUENEL	LAGRUE	PERROTTET	CHAMPION	DORADO POMBO	PROST	SERRATRICE	WARIN	MORACCHIOLI	Cas per-sonnel
Numéro de référence	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	0	21
Age d'apparition	Enf	24	9	Enf	Enf	Enf	10		55	Enf	Ad	15	30	7	Ad	22	Enf	Enf	8	22	Ad
Bilatéralité	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Surdité de perception	+	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aggravation progressive	+	+	+	+	+	+	+			+	+		+	+				+		+	

Aucun auteur ne signale l'existence d'acouphènes ni d'atteinte vestibulaire.

L'étude histologique n'a été faite que dans 2 des observations de MUCKLE et WELLS, avec les résultats suivants :

- disparition de l'épithélium neurosensoriel de l'organe de CORTI et des organes vestibulaires.

- atrophie du nerf cochléaire,

- ossification de la membrane basilaire.

- absence de dépôts amyloïdes.

Pour LEGENT (Réf. 62), ces constatations sont d'interprétation difficile, en raison des difficultés de préparation de l'oreille interne à des fins histologiques.

* Chez notre malade, la surdité est notée depuis l'adolescence : Il s'agit d'une surdité de perception bilatérale, surtout pour les sons aigus, peu invalidante.

Les autres cas d'hypoacousie retrouvés dans la famille (2 frères et le fils de notre malade) sont du même type : surdité de perception bilatérale, plus marquée à gauche dans 2 cas.

IV - NEPHROPATHIE ET AMYLOSE

* L'atteinte rénale est présente dans toutes les premières publications sauf dans celle de CAMPBELL où il n'est pas fait mention d'anomalies des bilans rénaux.

Depuis 1975, les publications de CHAMPION, PROST, SERRATRICE, WARIN et MORACCHIOLI admettent le syndrome de MUCKLE et WELLS malgré l'absence d'atteinte rénale.

L'âge d'installation de la néphropathie est variable : de 21 ans à 56 ans, avec une moyenne d'âge de 44 ans ; les cas publiés sans atteinte rénale ont tous moins de 31 ans : il est donc possible que l'amylose apparaisse plus tardivement : dans les cas où elle est absente.

Le mode de début se fait le plus souvent par un tableau de syndrome néphrotique avec une protéinurie allant jusqu'à 18 g/l (KENNEDY) ; le taux de lipides totaux est rarement signalé : 12 g/l pour GUENEL, cholestérol à 3,88 g/l pour PERROTTET.

Il s'agit d'un syndrome néphrotique pur avec oedèmes, sans hypertension artérielle, ni hématurie.

Cette néphropathie est d'origine amyloïde, comme cela a pu être prouvé par la biopsie rénale dans 9 cas.

Elle est fortement suspectée chez un malade de MUCKLE et WELLS (cas n° 4), chez 3 malades de BLACK, et chez le malade de PERROTTET, en raison de la similitude des caractères de l'atteinte rénale.

Une fois installée, la néphropathie a une évolution mortelle par insuffisance rénale dans 9 cas sur 15 en un temps qui varie de 7 mois (cas n° 2 de MUCKLE et WELLS) à 2 ans (PERROTTET). Dans les autres cas, le recul le plus long est de 3 ans (ANDERSEN).

Les enquêtes familiales n'ont pas permis de retrouver d'atteinte rénale isolée : tous les malades ayant une amylose ont un tableau clinique complet avec urticaire, surdité et atteinte articulaire.

Enfin, il n'est pas rare quand l'amylose rénale existe, de la mettre en évidence dans d'autres organes : rectum, duodénum, foie, pancréas, rate, ganglions, testicules, glandes salivaires. Il n'a jamais été mis en évidence d'amylose cutanée.

* Chez notre malade, la néphropathie se manifeste à 62 ans par une protéinurie, attribuée alors à une intolérance aux tétracyclines.

Six mois après la découverte de la protéinurie, s'installe un syndrome néphrotique d'évolution progressive, avec hyperlipidémie à 11 g/l, cholestérol à 4 g, aboutissant en 2 ans à une insuffisance rénale.

La ponction biopsie rénale révèle les dépôts de substance amyloïde dans les régions intercapillaires et dans la paroi des artères.

L'examen en immunofluorescence met en évidence les dépôts d'IgM sur les vaisseaux et une fixation inhabituelle du sérum anti - C₃ sur les dépôts amyloïdes.

Il n'est pas fait mention d'autres examens en immunofluorescence dans la littérature.

L'amylose a été retrouvée dans le tube digestif : jéjunum, estomac, rectum.

V - AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

1 - Atteinte oculaire

- Dans l'observation princeps de MUCKLE et WELLS, deux des patients avaient un glaucome bilatéral.

- Mais la manifestation oculaire la plus fréquemment rapportée est la rougeur conjonctivale, qu'elle soit due à une conjonctivite (GUENEL - LAGRUE - SERRATRICE) à un iritis pour PERROTTET, ou une iridocyclite pour PROST.

Prot = Protéinurie
SN = Syndrome Néphrotique

NEPHROPATHIE

MUCKLE et WELLS					CAMPBELL	KENNEDY	ANDERSEN	B L A C K					GUENEL	LAGRUE	PERROTTET	CHAMPION	DORADO POMBO	PROST	SERRATRICE	WARIN	MORACCHIOLI	cas personnel
Numéro de référence	1	2	3	4		9	10	11					12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Age d'apparition	55	39	53	56		56	57	22		21	59	52	55		46		22					
Mode de début	SN	Prot	SN	Prot		SN	SN	Prot	Prot	SN	Prot	Prot	SN	Prot	Prot		SN					Prot
Néphropathie	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+					+
Amylose rénale	+	+				+	+	+	+	+			+	+			+					+
Autres localisations amyloïdes	+	+				+	+								+		+					+
Mort en insuffisance rénale	+	+		+		+			+	+	+	+			+							

Cette hyperhémie conjonctivale accompagne l'éruption dans la plupart des cas.

- Dans 2 cas de CAMPBELL, la choroïdorétinite et la microphthalmie sont à rattacher à la toxoplasmose.

- D'autres anomalies sont signalées :

myopie (PERROTTET)
strabisme (ANDERSEN)
lésions du fond d'oeil à type d'oedème papillaire (CAMPBELL, GUENEL, SERRATRICE, WARIN)
névrite optique rétrobulbaire (MUCKLE et WELLS)
croissant temporal myopique (PERROTTET)

Notre malade a une cataracte bilatérale, avec un fond d'oeil, un staphylome myopique, des artères grêles et quelques signes du croisement ce qui à 64 ans n'a pas de valeur pathologique.

2 - Troubles morphologiques

* MUCKLE et WELLS signalent dans leurs 4 cas un pied creux bilatéral que l'on retrouve dans les observations de KENNEDY et DORADO POMBO. Main creuse pour SERRATRICE.

La petite taille est notée par MUCKLE et WELLS, KENNEDY, et surtout DORADO POMBO (1,52 m pour un jeune homme de 22 ans). D'autres anomalies morphologiques sont rapportées ; nez en "selle" (CAMPBELL, DORADO POMBO, WARIN), brièveté des mains avec doigts en baguette de tambour (MUCKLE et WELLS, KENNEDY). Pied valgus, hallux valgus, cyphose dorsale, épaissement de la calotte crânienne et de la base du rocher (PERROTTET) inégalité de longueur des membres inférieurs, obliquité très marquée de l'étage antérieur de la base du crâne (SERRATRICE).

* Nous n'avons pas mis en évidence d'anomalie de ce type chez notre malade.

3 - Troubles neurologiques

* Une malade de MUCKLE et WELLS avait des paresthésies et des troubles sensitifs des membres inférieurs ainsi qu'une anesthésie génitale : l'amylose n'a pu être mise en évidence.

Les troubles neurologiques des malades de CAMPBELL (spasticité des membres inférieurs) sont d'interprétation plus difficile, puisqu'il existait une méningoencéphalite attribuée à la toxoplasmose.

Le malade ANDERSEN a fait une crise de grand avec myoclonies.

Le malade de PERROTTET signalait des migraines pendant les crises urticariennes. Il a eu par ailleurs une chorée aiguë avec signes électro-encéphalographiques de souffrance généralisée. Quelques jours plus tard, s'installait une polynévrite des membres inférieurs régressive en quelques semaines.

WARIN rapporte dans son étude familiale des céphalées accompagnant les crises éruptives et des anomalies du liquide céphalo-rachidien : liquide hypertendu, hyperalbuminorachie, taux des lymphocytes augmenté.

SERRATRICE note des céphalées nuquales cédant aux salicylés, apparues à l'âge de 5 ans.

* Chez notre malade, on note des signes de polynévrite des membres inférieurs depuis 1975, confirmés par l'électromyogramme (E.M.G.). Tracé d'atrophie neurogène.

En 1978, les réflexes ostéo-tendineux sont également abolis aux membres supérieurs dont l'atteinte polynévritique est confirmée par l'E.M.G.

La biopsie de nerf n'a pas mis en évidence d'amylose.

4 - Atteinte digestive

* Plusieurs observations font état d'épisodes douloureux abdominaux (MUCKLE et WELLS - PERROTTET).

Il s'agit de douleurs épigastriques intenses pour MUCKLE et WELLS (cas n° 2) apparues en phase terminale de l'insuffisance rénale, motivant une hospitalisation. Depuis plusieurs mois, le malade souffrait de diarrhée, vomissements, anorexie et amaigrissement.

Chez le malade d'ANDERSEN, l'amylose digestive est responsable d'un syndrome de malabsorption avec carences multiples.

Dans le cas de SERRATRICE, les signes digestifs apparaissent dans les premiers jours de la vie, avec selles molles, vomissements puis diarrhée chronique à partir de la sixième semaine, entraînant perte de poids et anorexie. Il n'a pas été fait de biopsie jéjunale à la recherche d'amylose.

* Chez notre malade, ce sont les troubles digestifs qui inaugurent la scène clinique, à 39 ans.

Il s'agit de violentes crises douloureuses abdominales, fébriles, avec vomissements et diarrhée, ayant motivé plusieurs hospitalisations. Aucun diagnostic n'a été porté malgré tous les bilans effectués. (Toutefois, il n'y a pas eu de fibroscopie).

Les crises douloureuses de la maladie périodique ne sont pas en rapport avec la présence d'amylose dans le tube digestif il doit en être probablement de même pour notre malade.

Ces douleurs abdominales ont disparu avec la survenue des crises urticariennes.

L'amylose digestive (gastrique, jéjunale et rectale) n'a été mise en évidence que 25 ans plus tard, lors du bilan effectué en raison des signes de malabsorption alors que l'amylose rénale était confirmée.

Le malade a une intolérance digestive pour la plupart des médicaments et souffre de troubles dyspeptiques : nausées, ballonnements abdominaux. La sécrétion gastrique acide est abolie comme c'est le cas dans les amyloses gastriques.

5 - Troubles endocriens

* Ils sont rarement rapportés.

- Dans la série de MUCKLE et WELLS, on retient :

- une atrophie testiculaire avec infiltration amyloïde,
- une aménorrhée à 28 ans,
- une hypopilosité,
- une baisse de la libido est constatée chez ces 3 patients.

- Le malade de PERROTTET a fait l'objet d'une étude endocrinienne plus poussée en raison des symptômes cliniques présentés :

- disposition féminine de la pilosité pubienne
- rareté de la pilosité axillaire et faciale
- timbre de voix élevé
- pseudogynécomastie
- accumulation de graisses au niveau des hanches.

L'excrétion des 17 cétostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires est faible.

Le taux des gonadotrophines urinaires est constamment abaissé, ce qui évoque plus probablement une insuffisance testiculaire secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire.

L'infiltration amyloïde n'a jamais été mise en évidence dans l'hypophyse lors des autopsies effectués.

La selle turcique normale exclut une compression hypophysaire.

Le caryotype a éliminé un syndrome de Klinefelter.

* On ne relève pas d'anomalies de ce genre chez notre malade qui a eu 4 enfants. Les dosages hormonaux sont normaux, sauf la parathormone plasmatique : 4 fois le taux normal, probablement par hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale.

6 - Adéno-spléno-hépatomégalie

- Une hépato-splénomégalie est notée chez un malade de CAMPBELL et chez celui d'ANDERSEN où l'examen histologique a mis en évidence l'infiltration amyloïde.

- Une splénomégalie isolée (BLACK), ou associée à des adénopathies (DORADO POMBO) peut également être en rapport avec l'amylose.

Dans notre observation, on note des adénopathies inguinales, indolores, mobiles et une hypertrophie splénique à la scintigraphie.

7 - Anomalies cardiaques

Elles sont signalées dans quelques observations :

- hypertrophie myocardique - thrombose coronaire pour MUCKLE et WELLS (cas n° 2). Pas d'infiltration amyloïde.
- bloc de branche gauche pour KENNEDY
- cardiomégalie pour BLACK chez une jeune femme de 22 ans
- péricardite en phase terminale d'insuffisance rénale pour PERROTTET.

Dans notre observation, les troubles cardiaques sont minimes et uniquement électriques :

Allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire
Bloc de branche droit incomplet.

VI - EXAMENS BIOLOGIQUES

Aucune perturbation biologique ne semble caractéristique du syndrome de MUCKLE et WELLS. Cependant, certaines anomalies se retrouvent dans les différents bilans.

1) Vitesse de sédimentation (V.S.)

Elle est constamment accélérée : au dessus de 100 mm à la première heure lorsqu'il existe une néphropathie sauf dans le cas n° 3 de MUCKLE et WELLS où elle

est à 44 mm, et celui de BLACK : 49 mm. Lorsqu'il n'y a pas d'atteinte rénale, elle est moins élevée : environ 50 mm.

Dans le cas n° 2 de MUCKLE et WELLS, la V.S. est passée de 54 mm, à 143 mm avec l'apparition de l'amylose.

Il en est de même chez notre malade : V.S. autour de 50-60 mm en 1975, puis oscillant entre 125 et 148 en 1977 alors qu'il a une amylose rénale.

2) Numération-formule sanguine

. Une anémie est observée en cas d'insuffisance rénale, ou de malabsorption, dans ce cas elle est macrocytaire. C'est le cas de notre malade qui a une anémie normochrome macrocytaire qui s'accroît avec l'insuffisance rénale.

. L'hyperleucocytose est retrouvée dans 11 cas sur 20, variant de 10.000 à 20.800 (DORADO POMBO).

La formule leucocytaire est normale chez notre malade, le chiffre des leucocytes qui était normal en 1964, est augmenté en 1974. Dès lors, il oscille entre 9.700 et 13.600.

3) Electrophorèse et immunoélectrophorèse

Une hyperalpha₂ ou hypergammaglobulinémie est rapportée dans certaines observations 12 cas sur 20. Il n'y a pas d'hypoglobulinémie en cas de syndrome néphrotique.

Chez notre malade, il existait une hypergammaglobulinémie à 24 % avant l'installation de la néphropathie.

Par la suite, il existe une forte augmentation du taux des α_2 globulines (jusqu'à 30 %), correspondant à l'immunoélectrophorèse à l' α_2 macroglobuline.

Les Ig A et les Ig M sont augmentées (2 fois le taux normal). Les Ig E sont normales.

4) Système complémentaire

L'étude n'a été faite que par PROST, WARIN, DORADO POMBO CHAMPION, MORACCHIOLI. Les taux sont normaux.

Il en est de même dans notre observation, où la recherche a été faite en période de crise urticarienne.

5) Chromatographie des acides aminés urinaires

Une hyperglycinurie a été rapportée par MUCKLE et WELLS (cas n° 3) et par KENNEDY.

Rien de semblable n'a été mis en évidence chez notre malade.

6) Caryotype

Il a été fait chez plusieurs malades à la suite de l'observation d'ANDERSEN qui montrait une anomalie dans son étude faite sur 50 micoses en 2 cultures :

7 métaphases avec 45 chromosomes

1 " 41 "

1 " 47 "

1 rupture chromatique

1 "ring" chromosome.

Mais ces anomalies sont observées chez une malade qui a reçu antérieurement un traitement par la 6-mercaptopurine, ce qui peut suffire à les expliquer.

Un caryotype a été fait chez notre malade, ses 3 frères et ses 4 enfants : tous sont normaux.

7) Groupe H1 A :

Il n'a pas encore été rapporté d'étude dans le syndrome de MUCKLE et WELLS :

Notre malade a été typé pour 27 allèles des loci A et B du système H1 A.

Il est $A_9 - A_{11}$

$B_5 - B_{18}$

Chez 31 sujets atteints de maladie périodique, une étude des marqueurs H1 A a montré que A_{28} et B_{14} étaient légèrement plus fréquents. (Réf. 25).

CONCLUSION

A partir de l'étude des 20 cas de syndrome de MUCKLE et WELLS de la littérature, et de notre cas personnel, nous pouvons résumer les principaux aspects symptomatiques.

. L'éruption cutanée est constamment présente. Elle apparaît avant l'âge adulte, sous forme d'accès parfois influencés par les conditions climatiques.

Les signes accompagnateurs sont fréquents : fièvre, malaise général, crises articulaires, rougeur conjonctivale.

L'aspect de l'éruption est assez caractéristique : plaques faiblement érythémateuses, peu surélevées, à contours géographiques circinés, non prurigineuses.

L'évolution se fait vers la régression en 1 à 3 jours. Les crises ont un rythme assez rapproché.

. Les accès douloureux des membres sont présents dans 18 cas sur 21. Ils surviennent le plus souvent sous forme d'arthralgies ou de véritables arthrites, accompagnant ou non l'éruption urticarienne. L'âge d'apparition des crises est précoce, leur rythme très variable. L'évolution se fait vers la sédation en une semaine sans séquelles.

. La surdité est présente dans 20 cas sur 21.

C'est une surdité de perception bilatérale qui est découverte à un âge variable, généralement dans l'enfance ou dans l'adolescence (15 cas sur 21). Elle est parfois peu invalidante, ce qui explique sa découverte tardive ou à des examens systématiques.

Elle est très probablement due à une atteinte de l'oreille interne, mais les caractères histologiques ne semblent pas encore nettement précisés.

. La surcharge amylo  ide rénale est le facteur de gravité du syndrome de MUCKLE et WELLS. Elle est révélée vers la quarantaine par un syndrome néphrotique qui se complique, en quelques années, d'une insuffisance rénale chronique d'évolution particulièrement sévère.

Elle est inconstante : 12 cas de néphropathie sur 21 dont 8 cas d'amylose rénale prouvée histologiquement.

Lorsqu'elle existe, le tableau est complet, avec urticaire, arthralgies et surdité.

. D'autres signes sont associés avec des fréquences variées :

- rougeur conjonctivale contemporaine de l'éruption cutanée.
- dysmorphie modérée
- céphalées, polynévrite
- douleurs abdominales, diarrhée, vomissements.

. Les autres manifestations (hypogonadisme, ad  noh  patospl  nom  galie, atteinte cardiaque) sont très rares.

. Au point de vue biologique, un syndrome inflammatoire est fréquent : accélération de la vitesse de sédimentation, hyperleucocytose, hyper α_2 et hypergammaglobulinémie.

V - L'URTICAIRE DES MALADIES SYSTEMIQUES ET LES AMYLOSES HEREDITAIRES

- - - - -

A - L'URTICAIRE DES MALADIES SYSTEMIQUES

L'urticaire est une lésion dermatologique très fréquente : 20 % de la population en a au moins une expérience.

Ce n'est que dans de rares cas que (Réf. 34) l'urticaire n'a plus valeur de maladie, mais d'un épiphénomène accompagnant une affection souvent grave qui réclame son propre diagnostic et son propre traitement, et qui, bien souvent règle l'essentiel du pronostic.

- On discute l'association urticaire-diabète, urticaire-hyperuricémie. DE SEZE (Réf. 93) estime que l'urticaire n'est pas plus fréquente chez les goutteux que chez les témoins, et que rien ne permet de penser qu'elle puisse être favorisée par l'hyperuricémie.

D'autres (Réf. 88) parlent d'urticaire "mixte" et estiment que l'association urticaire-hyperuricémie-hyperglycémie provoquée pathologique n'est pas fortuite.

- Plus intéressante est la possibilité d'une urticaire, - syndrome paranéoplasique.

Le diagnostic demande certains critères : la preuve de la malignité et la rémission de l'urticaire après traitement convenable de la tumeur (Réf. 17).

Il s'agit d'une éruption urticarienne, figurée, plus ou moins généralisée, pouvant précéder la découverte de la tumeur, avec prurit sévère, d'évolution prolongée mais soulagée par les anti-histaminiques.

Le cancer associé à l'urticaire est variable :

cancer rectal (URBACH)

cancer du col utérin

môle hydatiforme (cité dans Réf. 104)

cancer du colon (Réf. 95) : dans les 2 cas rapportés, un bilan complet avait éliminé une autre cause, et l'éruption a disparu avec l'ablation de la tumeur. Quand on considère le grand nombre de cancers, il est évident que c'est une cause rare d'urticaire.

- L'urticaire peut être symptomatique d'autres affections malignes telles que la maladie de Hodgkin ou le Myélome.

Elle est souvent déclenchée par le froid mais dans ce cas, l'éruption est isolée et différente de l'urticaire en rapport avec une cryoglobulinémie qui s'accompagne de purpura, d'ulcérations nécrotiques et de phénomène de RAYNAUD (Réf. 16).

Plus récemment décrite, est l'urticaire symptomatique d'une maladie de WALDENSTROM (Réf. 8). Il s'agit d'une éruption ortiée, non prurigineuse, ayant tendance à décrire de grandes plaques circinées, en cocardes.

L'évolution est chronique, avec de multiples récurrences, sans facteur déclenchant, résistant à l'administration de corticoïdes (Réf. 10).

Il peut parfois s'y associer des poussées oedémateuses des extrémités ainsi que des crises congestives du visage.

L'histologie peut être évocatrice lorsqu'on retrouve un infiltrat spécifique du derme superficiel.

Ces lésions cutanées sont associées à la présence de douleurs osseuses traduites radiologiquement par des images d'ostéocondensation.

L'état général est assez bon et c'est la vitesse de sédimentation très accélérée qui fait soupçonner une dysglobulinémie, confirmée par l'existence d'une macroglobulinémie monoclonale (IgM) (Réf. 10).

Il est à noter que dans l'urticaire chronique, le taux des IgM peut être augmenté sans que la signification en soit très claire : ainsi 40 % des 60 patients étudiés par BROWN (Réf. 18).

- Une autre association intéressante est celle de l'urticaire avec une "collagénose".

. Dans le Lupus Erythémateux systémique, 71,5 % des patients ont des lésions cutanées au cours de leur maladie : celles-ci en ayant été la première manifestation dans 23 % des cas (Réf. 32).

L'urticaire est assez rare :

6,9 % pour DUBOIS (Réf. 99) sur 520 patients

9,1 % pour ROTHFIELD sur 240 patients

7 % pour BRAVERMAN

23 % dans une série récente de 54 malades (Réf. 77 bis)

Dans un certain nombre de cas, le diagnostic de lupus n'avait pas été fait avant la consultation motivée par l'urticaire.

L'éruption n'est pas différente des urticaires habituelles, sinon par 2 caractères : l'absence possible de prurit et l'évolution plus longue : 1 à 5 jours ; l'exposition solaire n'a pas d'influence. L'éruption est généralisée ; c'est le signe cutané majeur, mais il peut être associé à d'autres lésions lupiques : alopecie, purpura, livedo reticularis, lupus discoïde.

L'éruption est un reflet de l'évolutivité de la maladie et s'avère donc un guide utile pour le traitement, d'autant qu'elle réagit habituellement à celui-ci : 90 % des cas pour O'LOUGHLIN (Réf. 77 bis).

Les lésions urticariennes sont associées dans 67 % à une atteinte rénale alors que l'incidence de celle-ci dans le lupus est de 52 %. De même, l'hypocomplémentémie est plus fréquente : 70 % contre 52 %.

L'urticaire semble donc être un signe de lupus sévère.

Pour DUBOIS et THOMPSON (Réf. 98), l'éruption serait en rapport avec les lésions vasculaires immunes et l'hypocomplémentémie.

Les biopsies en peau urticarienne faites dans la série d'O'LOUGHLIN ont montré une vascularite nécrotique leucocytoclasique dans 90 % des cas. L'immuno-fluorescence directe est positive avec des dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermo-épidermique dans tous les cas, autour des vaisseaux dans la moitié des cas : taux qui correspondent à ceux trouvés chez les malades porteurs de lupus sans urticaire.

Pour BRAVERMAN, l'urticaire peut être due avec une certaine fréquence, à une réaction allergique vis à vis d'un médicament ou d'une protéine exogène.

. L'urticaire peut se voir également dans la Périartérite Nœuse. Dans les 2 cas rapportés par MILLER (Réf. 75) l'éruption, prurigineuse, s'accompagne d'arthralgies et de myalgies, et ne réagit pas aux antihistaminiques.

. L'urticaire ne survient pas avec une fréquence augmentée dans la Dermatomyosite et la Sclérodermie (Réf. 16).

- On peut également considérer l'association Urticaire-Maladies rhumatismales comme non fortuite.

. La maladie de STILL ou Arthrite Chronique Juvénile, dans sa forme à début systémique se caractérise par le retard et la discrétion des signes articulaires et par la fréquence des localisations extra articulaires : signes cutanés dans 40 % des cas (Réf. 65) fièvre, adénopathies, hépatosplénomégalie, troubles neurologiques ...

L'éruption siège plus volontiers sur le tronc et la racine des membres, soit morbilliforme, soit urticarienne peu surélevée non prurigineuse, voire même bulleuse.

Classiquement, elle forme de larges placards pouvant durer plusieurs heures, sans changer de forme, ni migrer. En fait, l'éruption globale tend à persister pendant des mois ou des années. Ce n'est qu'en décalquant les lésions que l'on peut se rendre compte de leur mobilité (Réf. 104).

Les lésions varient du rose au rouge devenant plus intenses lors des pics fébriles.

On a insisté récemment sur le phénomène de KOEBNER qui révèle l'éruption lorsque celle-ci est absente (Réf. 20) : ceci étant d'un grand apport diagnostique devant une fièvre isolée.

• La polyarthrite Rhumatoïde est rarement associée à une urticaire.

• Par contre, BRAVERMAN estime à 10 - 20 % l'association urticaire. Rhumatisme Articulaire Aigu. L'éruption est banale ou à type d'érythème annulaire, débutant par une petite papule ortiée qui s'élargit progressivement pour former un anneau à centre clair et à bordure oedémateuse.

Le traitement de l'affection rhumatismale contrôle souvent l'urticaire associée.

- La polyglobulie, maladie primitive se traduit souvent par des lésions cutanées :

Erythrocyanose, érythromélalgie, purpura, ulcères de jambe. L'urticaire a été décrite en 1924 par WERTHER (Réf. 106).

Le terme d'"acne urticata" a été donné par KAPOSI pour désigner une éruption très prurigineuse, chronique, caractérisée par des papules ortiées, érythémateuses, de la taille d'un pois, parfois surmontées par une vésicule rapidement excoriée devenant crouteuse et laissant une cicatrice pigmentée (Réf. 12).

L'éruption est localisée à la face d'extension des membres, au visage, elle peut se généraliser mais respecte les paumes et les plantes.

Elle est aggravée par la chaleur en particulier les bains chauds qui exacerbent le prurit (Réf. 36) GILBERT a démontré qu'il existait des taux élevés d'histamine dans le sang et les urines de ces patients (Réf. 39).

- Un exanthème se voit dans 5 % des Hépatites Virales : dans 2/3 des cas, il s'agit d'une urticaire (Réf. 66). Les autres éruptions sont variées : purpura, rash scarlatiniforme. L'urticaire survient généralement dans la phase préictérique ; c'est une éruption généralisée qui réagit bien au chorhydrate de diphenhydramine et est souvent associée à un état fébrile avec adénopathies et arthralgies.

Les corticoïdes ont été essayés avec succès (Réf. 26).

La triade décrite par CAROLI (Urticaire, migraine, arthralgies) est exceptionnelle.

Le rôle du foie est probable dans la genèse de l'urticaire, car l'éruption se voit également dans la Mononucléose Infectieuse en cas d'atteinte hépatique (Réf. 29) ; dans l'Hépatite Virale, elle accompagne aussi bien les deux formes : hépatite sérique et hépatite infectieuse.

- Enfin l'urticaire s'associe parfois à l'hyperthyroïdie.

Le premier cas rapporté, le fut au Congrès International de Dermatologie de New York en 1907.

Cette association est rare puisque ROTHFIELD (Réf. 86) ne trouve que 2 cas sur 108 hyperthyroïdiens examinés.

L'urticaire est généralisée et atteint surtout les femmes ; elle peut précéder l'installation de l'hyperthyroïdie, évoluant ensuite parallèlement (Réf. 48).

PACE et GARRETTS (Réf. 79) rapportent un cas d'urticaire, durant 8 semaines, insensible à des doses massives d'antihistaminiques, et contrôlé seulement par les bêta bloquants.

La cause est inconnue ; l'éruption n'est pas déclenchée par l'effort ou la chaleur.

Une action directe du LATS (long acting thyroid stimulator) semble peu probable car son taux reste élevé après la thyroïdectomie alors que l'urticaire disparaît. De même, l'urticaire n'a pas été trouvée chez les patients avec le plus fort taux de LATS.

x

Ainsi, l'urticaire symptomatique^x, si elle peut ne présenter dans certains cas, aucun caractère particulier (urticaire paranéoplasique, éruption de la phase préhépatitique), dans d'autres cas, elle se distingue par :

- le caractère peu surélevé, faiblement érythémateux de l'éruption (lupus, Waldenström).
- l'absence de prurit (Waldenström, Lupus, Maladie de Still).
- l'absence de réaction aux traitements habituels de l'urticaire (Waldenström, Lupus, Hyperthyroïdie).
- la dépendance vis à vis de la maladie qu'elle accompagne (Lupus, Maladie de Still, Hyperthyroïdie).

Le syndrome de MUCKLE et WELLS et son éruption urticarienne, à contours géographiques circinés, faiblement papuleuse, non prurigineuse, résistante aux antihistaminiques et anticholinergiques, rentre bien dans le cadre des urticaires - phénomènes accompagnateurs de maladie générale.

B - LES AMYLOSES HEREDITAIRES

La maladie amyloïde a fait l'objet de nombreuses classifications (Réf. 56).

* La première, celle de REIMANN (1935) distinguait :

- Les amyloses secondaires, dites typiques, conséquence d'une affection inflammatoire chronique, d'origine infectieuse, rhumatismale ou tumorale, et caractérisées par les localisations hépatiques, spléniques et rénales des dépôts amyloïdes, fixant bien le rouge Congo.

- Les amyloses primaires, dites atypiques survenant sans cause apparente et caractérisées par un envahissement de certains tissus ou organes, tels le coeur, les muscles (langue), le tube digestif, par des dépôts amyloïdes fixant mal le rouge Congo.

Cette classification avait l'inconvénient de ne pas intégrer les amyloses familiales et de comporter des contradictions internes : ainsi la maladie amyloïde du myélome qui est en effet secondaire, mais présente tous les caractères de l'amylose primaire atypique.

De même, les dépôts de substance amyloïde ont toujours une très large diffusion. C'est ainsi que la biopsie rectale (Réf. 55) s'est révélée l'élément de diagnostic le plus fidèle, aussi bien pour les maladies amyloïdes primaires que secondaires.

* Une autre classification, celle de MISSMALH, en 1965, reposait sur les constatations histologiques :

- amylose périréticulaire
- amylose péricollagène

* Les données biochimiques sont venues modifier les classifications précédentes.

La substance amyloïde est constituée de 3 composants particuliers (Réf. 41).

- Chaînes légères d'immunoglobulines.
- Protéine A, très proche d'un constituant plasmatique, appelé SAA.
- Substance amyloïde péri-tumorale rencontrée au voisinage immédiat des cancers de la thyroïde et des insulinomes.

La plupart des substances amyloïdes contiennent chaînes légères et protéine A en proportion variable avec l'étiologie de l'amylose.

Ainsi les amyloses secondaires, de même que la maladie périodique, la plus fréquente des amyloses héréditaires, ont comme constituant principal la protéine A, tandis que les amyloses primitives sont surtout faites de chaînes légères.

* On distingue donc actuellement avec COHEN (Réf. 27).

- les amyloses secondaires qui sont encore les plus fréquentes
- les amyloses primitives, définies par leur circonstances d'apparition : aucune cause apparente ne peut être retrouvée, et leurs localisations qui sont diverses :
 - . soit classiques : cardiaques, musculaires, neurologiques, intestinales.
 - . soit hépatospléniques ou rénales comme dans les maladies amyloïdes secondaires.

Le myélome et les amyloses séniles sont à rapprocher des amyloses primitives.

- les amyloses localisées, comme le lichen amyloïde.
- les amyloses héréditaires (Réf. 58), qui constituent un groupe individualisé récemment, et nous intéressant plus particulièrement puisque le syndrome de MUCKLE et WELLS en fait partie.

Nous adopterons la classification des amyloses familiales proposée par ALEXANDER et ATKINS (Réf. 1) qui distinguent plusieurs formes suivant la localisation prédominante.

1 - Formes à localisation neurologique prédominante

* Le premier cas a été rapporté par DE BRUYN et STERN (Réf. 19) en 1929. Il concernait 3 frères et 1 soeur atteints d'une polynévrite des membres inférieurs associée à une atteinte digestive.

La présence dans les nerfs de masses de substance inerte n'avait pas été identifiée comme de la substance amyloïde, mais DE NAVASQUEZ et TREBLE (cités dans 68) en revoyant l'histologie en 1938, conclurent à une amylose.

* Ce n'est qu'en 1952, qu'ANDRADE (Réf. 4) décrit la polyneuropathie amyloïde familiale portugaise chez 64 sujets originaires d'un village de la région de Porto : POVOA DO VARZIM, où plus de 200 malades sont suivis actuellement (Réf. 60).

Cette affection a été décrite également chez des portugais originaires de la même région, émigrés vers la France (Réf. 107), le Brésil, l'Afrique. Quelques cas isolés ont été publiés en Allemagne, en Angleterre chez des sujets non portugais (Réf. 108).

La maladie est caractérisée par : (Réf. 4)

- sa nature familiale dont le mode de transmission est autosomique dominant, atteignant les 2 sexes avec une fréquence voisine.

- son début progressif dans la 3° ou 4° décade, son évolution constamment fatale en 10-12 ans par cachexie.

- sa symptomatologie qui associe de manière constante :

- . des troubles neurologiques des membres inférieurs, d'abord sensitifs à tous les modes, puis moteurs avec impotence fonctionnelle et abolition des réflexes ostéo-tendineux.

- . Les troubles trophiques sont fréquents en particulier des maux perforants plantaires (Réf. 61 - 81) pouvant être confondus avec le syndrome de Thévenard.

- . des troubles sphinctériens, génitaux (impuissance) qui, avec l'hypotension orthostatique témoignent de l'atteinte du système nerveux végétatif.

- . des troubles digestifs qui se traduisent par une diarrhée chronique ou une alternance diarrhée-constipation.

- . une atteinte de l'état général avec amaigrissement intense et rapide.

- . l'atteinte rénale est insignifiante.

- sa traduction histologique : il existe une infiltration de substance amyloïde, de type péricollagène, diffuse dans tout l'organisme.

ALEXANDER et ATKINS ont classé cette affection dans le type I des formes neuropathiques.

En fait également partie la forme Japonaise, décrite par ARAKI en 1968 (Réf. 5).

Les symptômes sont identiques à ceux de la forme portugaise et l'infiltration amyloïde est également diffuse.

* Le type II des formes neuropathiques regroupe les observations rapportées par RUKAVINA (Réf. 87) dans l'Indiana chez des sujets Suisses, et MAHLOUJJI (Réf. 67) dans le Maryland chez des sujets Allemands.

L'atteinte débute dans la 5ème décade par un syndrome du canal carpien, pouvant s'aggraver lentement vers une polyneuropathie sensitivo-motrice des membres supérieurs mais aussi des membres inférieurs.

Les signes associés sont :

- des opacités du vitré (Réf. 51)
- une hépatosplénomégalie
- des modifications cutanées au niveau des mains : peau sclérodérmiforme, érythrose palmaire.
- une atteinte cardiaque tardive
- des troubles gastro-intestinaux parfois
- et dans la famille de RUKAVINA, un pic anormal à l'électrophorèse des protéines sanguines, correspondant à une augmentation du taux des lipoprotéines. Contrairement à l'opinion de RUKAVINA, cette anomalie n'est pas spécifique (Réf. 38).

L'évolution est lente, il n'y a pas d'atteinte rénale.

La transmission est autosomique dominante.

* Le type III de la classification d'ALEXANDER et ATKINS est représenté par la forme neuropathique décrite chez des Anglais, Ecossais et Irlandais par VAN ALLEN (Réf. 100) dans l'Iowa.

Elle débute dans la 3° ou 5° décade par les membres inférieurs puis atteint les membres supérieurs et évolue en 10 à 20 ans vers la mort.

Une surdité est parfois associée. Il existe une néphropathie amyloïde responsable d'une insuffisance rénale hypertensive et hématurique : il n'y a pas de syndrome néphrotique.

Un ulcère gastrique associé est souvent rencontré, mais les biopsies n'ont pas mis en évidence de substance amyloïde.

* Le type IV est décrit par MERETOJA (Réf. 72) en 1969, chez une famille finlandaise, dont l'atteinte neurologique concerne une ou plusieurs paires craniennes. La transmission est autosomique dominante (Réf. 72). L'évolution est lente. L'atteinte des nerfs périphériques est tardive et modérée. Il existe une atteinte oculaire d'origine amyloïde, à type de dystrophie grillagée de la cornée.

D'autres cas, non cités par ALEXANDER et ATKINS peuvent être rattachés aux formes neuropathiques :

* KANTARJIAN et DEJONG (Réf. 50) en 1953 décrivent une famille Finlandaise, le père et ses 2 filles ayant une amylose assez diffuse : atteinte neurologique des membres inférieurs, cardiaque, digestive, endocrine notamment thyroïdienne, associée à des anomalies oculaires : opacités du corps vitré ayant les propriétés tinctoriales de la substance amyloïde, exophtalmie, irrégularités pupillaires.

L'évolution de la maladie est brève : 5 ans pour une des 2 filles, 6 ans pour le père.

* SCHLESINGER (Réf. 89) rapporte une observation familiale atteignant 20 de ses membres. La neuropathie apparaît dans la 3^e - 4^e décade, touchant les membres supérieurs surtout (syndrome du canal carpien), mais aussi les membres inférieurs ou les deux.

Une atteinte digestive est associée dans 7 cas, cardiaque dans 3 cas.

L'évolution de cette maladie est de plus longue durée que chez les autres familles avec atteinte neurologique.

2 - Formes à localisation rénale prédominante

* La Maladie Périodique (Réf. 42) est la plus fréquente des amyloses héréditaires. C'est la mieux connue et c'est celle qui se rapproche le plus du syndrome de MUCKLE et WELLS.

Elle atteint de manière élective les Juifs sephardim, les Arméniens (Réf. 91) et les Arabes au Moyen Orient.

La transmission se fait sur un mode autosomique récessif avec 2 phénotypes :

- Dans le type I, le plus fréquent, les crises aiguës, apparaissent les premières.

- Dans le type II, l'amylose est la première en date, et parfois isolée.

La maladie s'exprime par crises débutant dans l'enfance ou l'adolescence, et associant :

- une température dans tous les cas.
- des douleurs abdominales dans 95 % des cas.
- des signes articulaires dans 50 % des cas.

Les accès fébriles ont parfois été comparés à des crises pseudo-palustres en raison de leur brutalité d'installation, leur intensité : 40°, frissons, et leur brièveté : quelques heures.

Les crises abdominales, encore appelées "attaques péritonéales" simulent un tableau chirurgical : les douleurs prédominent dans l'hypochondre droit et la région épigastrique avec irradiations lombaires et thoraciques ; elles s'accompagnent de vomissements, d'arrêt des matières et des gaz et de contracture abdominale.

Les manifestations articulaires sont le plus souvent des mono ou oligoarthrites aiguës, touchant genou, cheville, hanche ou épaule, et évoluant en quelques jours, parfois de manière chronique en plusieurs mois : elles s'accompagnent alors d'une amyotrophie.

En dehors de ces crises aiguës existent d'autres signes cliniques :

- Signes cutanés (Réf. 6)

. Les plus caractéristiques sont les érythèmes érysipélateoïdes (Réf. 97) siégeant aux membres inférieurs, inflammatoires et très douloureux avec ou sans atteinte articulaire associée.

. Le purpura rhumatoïde avec hématurie est plus fréquent chez l'enfant. Il n'est pas obligatoirement fébrile, et peut survenir indépendamment des crises aiguës.

. L'urticaire a été rapportée pour la première fois par REIMANN en 1948 (Réf. 85) puis estimée à 8 % des cas de maladie périodique par SIEGAL (Réf. 96). Elle accompagne les crises fébriles ou évolue sur un mode chronique. Un dermographisme peut être constamment présent (réf. 11).

. Les nodules sous-cutanés sont rares. L'histologie se rapproche de celle de la périartérite noueuse.

- On peut observer également :

- . une atteinte pleurale
- . une péricardite
- . une splénomégalie.

Au point de vue biologique, 2 anomalies sont fréquemment retrouvées :

- un syndrome inflammatoire avec accélération de la vitesse de sédimentation.
- une hyperleucocytose avec polynucléose.

L'amylose associée à la Maladie Périodique en transforme radicalement le pronostic puisque 90 % des sujets atteints meurent avant 40 ans.

Son incidence varie entre 20 et 30 % (Réf. 64).

L'atteinte amyloïde, de type périréticulaire, est surtout rénale, se traduisant par un syndrome néphrotique qui évolue en 3 à 5 ans vers une insuffisance rénale terminale (Réf. 74).

D'autres organes sont infiltrés par la substance amyloïde : rate, surrénales, thyroïde, testicules, mais sans retentissement clinique.

* La néphropathie amyloïde décrite par OSTERTAG (Réf. 78) en 1932, chez des sujets allemands se traduit par une albuminurie et une hématurie avec oedème des membres inférieurs et hypertension artérielle.

Elle survient dans la 4^e décade de la vie et se transmet selon le mode autosomique dominant. L'hépatosplénomégalie serait caractéristique pour certains auteurs (Réf. 68), discutée par d'autres (Réf. 105). On trouve des dépôts de substance amyloïde dans le foie, la rate, les surrénales et les reins.

* MAXWELL et KIMBALL (Réf. 71) ont décrit en 1936, une néphropathie amyloïde chez 3 frères qui souffraient depuis l'enfance d'un accès de fièvre avec frissons, et de douleurs dans la région rénale.

Le fils de l'un, avait des éruptions maculeuses, et 2 de ses enfants souffraient d'arthralgies sévères avec éruptions maculo-papuleuses. Aucun cas de surdité n'est rapporté dans la famille.

* BERGMAN et WARMENIUS (Réf. 13) ont rapporté en 1968 une autre néphropathie amylo ide chez des Suédois qui souffraient par ailleurs de crises douloureuses abdominales durant plusieurs semaines avec température et nausées.

Les dépôts amylo ides ont été trouvés dans les reins, le foie, et la paroi de certains vaisseaux. Trois des sujets moururent à moins de 35 ans.

* VINOGRADOVA (Réf. 101) rapporte en 1969 l'observation d'une famille russe atteinte de néphropathie amylo ide associée à un terrain atopique.

* ALEXANDER et ATKINS (Réf. 1) décrivent en 1975 une maladie amylo ide strictement rénale, atteignant une famille polonaise non juive, et se traduisant par un syndrome néphrotique et une hypertension artérielle.

* Un dernier type de maladie amylo ide à localisation rénale prédominante non citée par ALEXANDER a été rapporté en 1969 par GUENEL (Réf. 46). Il s'agit de 4 membres d'une même famille atteints d'amylose rénale de gravité variable suivant les sujets, associée à un glaucome bilatéral et des opacités du vitré par dépôts amylo ides dans les vaisseaux des différentes tuniques de l'oeil.

Deux des sujets sont atteints d'une surdité.

Cette affection à révélation précoce est transmise sur le mode autosomique dominant.

3 - Les amyloses héréditaires à localisations diverses

- La maladie amyloïde avec cardiopathie sévère fut décrite par FREDERIKSEN (Réf. 37) en 1962 au Danemark. Les premiers signes apparaissent vers 35-45 ans, se traduisant par des paresthésies des extrémités et une dyspnée d'effort qui évolue en moins de 5 ans vers une insuffisance cardiaque droite irréductible, résistante aux traitements habituels.

Le mode de transmission serait autosomique dominant, et l'infiltration amyloïde du myocarde est de type péricollagène.

- GUDMUNDSSON (Réf. 44) décrit en 1972 une maladie amyloïde à localisation péri-vasculaire, se traduisant sur le plan clinique par des hémorragies cérébrales à répétition.

- KLINTWORTH en 1967 (Réf. 53) rapporte une observation familiale de dystrophie grillagée de la cornée qui avait été tout d'abord classée dans les formes localisées.

‡

Elle se traduit après une période de normalité apparente par des opacités cornéennes linéaires, en réseau, prenant les colorations spécifiques de la substance amyloïde.

MERETOJA prouve par la biopsie rénale (Réf. 73) l'atteinte amyloïde de cet organe. Il faut donc classer cette observation parmi les amyloses à localisation oculaire prédominante.

4 - Le dernier groupe des maladies amyloïdes familiales est représenté par les formes strictement localisées à un organe.

- SCHIMKE et HARTMANN (Réf. 90) ont décrit dans 2 familles différentes un carcinome médullaire de la thyroïde associé à un phéochromocytome.

La substance amyloïde a été trouvée dans la tumeur thyroïdienne et dans les métastases, mais il n'y a pas d'amylose systémique.

- Il existe également des observations isolées d'atteinte cutanée avec infiltration amyloïde, survenant chez divers membres de la même famille.

. ISAAK (Réf. 47), tout d'abord en 1950, rapporte 2 cas d'amylose localisée aux jambes chez un frère et une soeur d'origine juive russe, également atteints de psoriasis.

. SOUZA (cité dans réf. 68) en 1963 décrit une forme inhabituelle d'amylose cutanée bulleuse chez un frère et ses 3 soeurs.

. SAGHER et SHANON (Réf. 94) la même année, observent à Jérusalem un lichen amyloïde chez une femme d'origine russe, son fils et sa petite fille. La lésion est localisée dans le dos et existe depuis la naissance, suggérant aux auteurs le terme de "naevoïde".

. PORTO (Réf. 82) attire l'attention sur la présence d'une α_2 globuline anormale, chez 16 patients sur 21. Celle-ci est isolée, ou associée aux lésions cutanées amyloïdes.

. ENG (Réf. 33) publie l'observation d'un frère et d'une soeur ayant une amylose cutanée généralisée associée à une hypopigmentation : les 2 processus étant probablement différents.

Dans tous ces cas, il s'agit de familles peu nombreuses, et l'étude du mode de transmission est difficile à préciser.

. RAJAGOPALAN (Réf. 84) rapporte à Singapour en 1972, une vaste étude familiale comportant 19 cas de lichen amyloïde sur 4 générations.

Les lésions apparaissent dans la 2^e décennie et siègent pour la plupart sur les jambes.

La transmission se fait sur le mode autosomique dominant. Aucun des membres de la famille n'a développé d'amylose systémique.

¶

¶

x

x

x

Il existe donc un nombre élevé d'observations rapportant des cas de maladies amyloïdes familiales. La classification d'ALEXANDER et ATKINS est un peu arbitraire puisque de nombreux malades associent à des degrés divers leurs différentes manifestations, et que l'autopsie révèle souvent une diffusion du processus amyloïde beaucoup plus étendue. Le mode de début et la localisation prédominante restent cependant propres à chaque groupe.

Dans les groupes ainsi formés certaines de ces maladies ne concernent que des cas isolés. Le Syndrome de MUCKLE et WELLS, par sa fréquence, prend place derrière la Maladie Périodique et la Polyneuropathie Familiale Portugaise.

* Cliniquement, il se rapproche de la Maladie Périodique dont MAMOU a d'ailleurs rapporté plusieurs cas associés à une surdité de perception (Réf. 69).

- Les manifestations communes aux deux maladies sont : (Réf. 70)

. leur caractère familial, dont les signes remontent à la première enfance.

. les phénomènes articulaires fébriles.

- . les rashes cutanés qui peuvent être urticariens dans la Maladie Périodique.

- . la néphropathie amyloïde de type périréticulaire.

- . la surdité, absente dans les premières observations de Maladie Périodique et qui a été récemment décrite.

- . les crises abdominales douloureuses, dont notre observation est un exemple, mais qui restent beaucoup plus constantes dans la Maladie Périodique.

- . les modifications biologiques : syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose.

- Les signes distinctifs sont :

- . le caractère ethnique ; le syndrome de MUCKLE et WELLS a été décrit en France, en Grande Bretagne, au Danemark, récemment en Espagne, tandis que la Maladie Périodique atteint essentiellement les sujets du pourtour méditerranéen.

- . le mode de transmission qui est autosomique dominant pour le syndrome de MUCKLE et WELLS, récessif pour la Maladie Périodique.

Pour MAMOU, "il s'agit de deux entités très voisines, nées de la conjonction peut-être fortuite d'une maladie du type périodique méditerranéen et d'une néphropathie amyloïde."

* D'autres amyloses rénales familiales sont également très proches du syndrome de MUCKLE et WELLS :

- Celle décrite par MAXWELL et KIMBALL, avec ses crises éruptives fébriles et ses arthralgies ; mais l'observation n'est pas assez détaillée pour que l'on puisse déterminer si les sujets étaient porteurs des autres symptômes du syndrome de MUCKLE et WELLS.

- Celle décrite par GUENEL, qui comporte également une surdité et une atteinte oculaire (glaucome en particulier).

x

x

x

Il existe certainement une prédisposition génétique à former de l'amylose ; or, la substance amyloïde est formée localement : elle n'a jamais été trouvée préformée dans le sang. Il reste donc, une prédisposition à la former dans le rein, l'oeil, le système nerveux, ou tout autre organe. La raison profonde de ce fait nous échappe ; chaque amylose familiale a probablement un défaut biochimique différent déterminé génétiquement (Réf. 4).

Dans le syndrome de MUCKLE et WELLS, si l'amylose est responsable de la néphropathie et des signes digestifs, elle n'est pas en cause dans les manifestations cutanées ou articulaires. En effet, ni les biopsies cutanées, ni les biopsies synoviales (Réf. 31) n'ont révélé de substance amyloïde.

Quant à la surdité, le mécanisme doit en être défini par d'autres examens histologiques. Toutefois, l'atteinte amyloïde de la VIIIème paire crânienne n'a pas été signalée dans les formes neuropathiques d'amylose héréditaire.

La pathogénie de ce syndrome reste donc à définir.

- oOo -

CLASSIFICATION DES MALADIES AMYLOIDES HEREDITAIRES

	CLASSIFICATION	ETHNIE	MODE DE TRANSMISSION	PRINCIPALES MANIFESTATIONS	EVOLUTION
FORMES NEUROPATHIQUES	Type I Andrade Araki	Portugais Japonais	Dominant	Neuropathie MI - Troubles digestifs	10-12 ans
	Type II Rukavina Mahloudji	Suisses Allemands	Dominant	Neuropathie MS +++ MI ++ Opacités du vitré - Atteinte cutanée	lente
	Type III Van Allen	Ecosais Irlandais Anglais	Dominant	Neuropathie MS et MI - Atteinte rénale	10-20 ans
	Type IV Meretoja	Finlandais	Dominant	Atteinte des nerfs craniens. Dystrophie grillagée de la cornée.	lente
	Kantarjian et Dejong	Finlandais	?	Neuropathie des Membres Inf. Atteinte oculaire (opacités du vitré).	5-6 ans
	Schlesinger		?	Syndrome du canal carpien	lente
FORMES NEPHROPATIQUES	Maladie périodique	Juifs. Arabes Arméniens	Récessif	Fièvre - Douleurs abdominales	5 ans quand atteinte rénale
	MUCKLE et WELLS	Anglais Français	Dominant	Urticaire - Arthralgies - Surdité	2-3 ans
	Ostertag	Allemands	Dominant	HTA - Hépatosplénomégalie	
	Maxwell Kimball		?	Fièvre - Eruption - Arthralgies	
	Bergman. Warminus	Suedois	Dominante ?	Fièvre - douleurs abdominales	

	Vinogradova Alexander - Atkins Guénel	Russes Polonais Français	Dominante	Terrain atopique HTA - Syndrome néphrotique Atteinte oculaire - Surdité	
FORMES DIVERSES	Frederiksen Gudmundsson Klintworth	Danois Suedois	Dominant Dominant Dominant	Atteinte cardiaque Hémorrhagies cérébrales Dystrophie grillagée de la cornée	5 ans < 10 ans
FORMES LOCALISEES	Schimke Amylose cutanée		Dominant Dominant	Carcinome médullaire de la thyroïde Phéochromocytome. Lichen amyloïde.	

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons le 21^e cas du syndrome décrit en 1962 par MUCKLE et WELLS, et à cette occasion une revue générale des 20 cas publiés dans la littérature de ce syndrome qui associe une urticaire récidivante, une surdité, et une amylose rénale de caractère familial, à transmission autosomique dominante.

Notre patient, âgé actuellement de 65 ans, a présenté successivement au cours d'une évolution de 26 ans, une surdité de perception, des crises abdominales douloureuses et fébriles, des poussées urticariennes avec fièvre et arthralgies, une amylose étendue aux reins et au tractus digestif, une polynévrite des 4 membres sans amylose, et une insuffisance rénale évolutive. L'enquête génétique permet de retrouver une surdité chez 2 frères et 1 fils, ainsi qu'une hypocomplémentémie chez 2 des 4 enfants du *propositus*.

Les manifestations urticariennes non prurigineuses observées dans ce syndrome ne sont pas différentes des rares urticaires rencontrées au cours d'autres affections systémiques. Par sa fréquence, l'amylose du syndrome de MUCKLE et WELLS se place au 3^e rang des amyloses héréditaires après la Maladie Périodique et la Polyneuropathie amyloïde familiale portugaise. La pathogénie demeure inconnue.

- oOo -

Vu, le Doyen de l'U.E.R. FACULTE
DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

B. SALLE

Le Président de la thèse

G. MOULIN

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 15 sept. 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALEXANDER F., ATKINS E.L.
 Familial renal amyloïdosis. Case reports. Litterature review and classification.
 Am. J. Med., 1975, 59, 1, 121-128.

- 2 - ANDERSEN V., BUCH N.H., JENSEN M.K., KILLMANN S.A.
 , Deafness, urticaria and amyloïdosis : a sporadic case with a chromosomal aberration.
 Am. J. Med., 1967, 42, 449-456.

- 3 - ANDRADE C.
 A peculiar form of peripheral neuropathy : familial atypical generalized amyloïdosis with special involvement of peripheral nerves.
 Brain, 1952, 75, 408-427.

- 4 - ANDRADE C., ARAKI S. and al.
 Hereditary Amyloïdosis.
 Arth and Rheum. 1970, 13, 902-915.

- 5 - ARAKI S., MAWATARI S., and al.
 Polyneuritic amyloïdosis in a japanese family.
 Arch. Neurol., 1968, 18, 593-602.

- 6 - AZIZI E., FISHER B.K.
 Cutaneous manifestations of familial mediterranean Fever.
 Arch. Derm., 1976, 112, 364-366.

- 7 - BARRIERE H., GUENEL J., BUREAU L., BUREAU B.
 Amyloïdose, surdité, urticaire et douleurs articulaires (syndrome de MUCKLE et WELLS).
 Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1970, 77, 553-554.

- 8 - BARRIERE H., LITOUX P., WELIN J., GROLLEAU J.Y.
Eruption urticarienne chronique, lésions osseuses et macroglobulinémie Ig M : Waldenström.
Nouv. Press. Med., 1974, 3, 1235.
- 9 - BARRIERE H., PROST A., WALLEZ B.
Syndrome de MUCKLE et WELLS
Ann. Derm. Vénéréol., 1977, 104, 664-666.
- 10 - BARRIERE H., SCHNITZLER L., MOULIN G., GROLLEAU J.Y.
Lésions urticariennes chroniques et macroglobulinémies.
A propos de 5 observations.
Sem. Hop. Fr., 1976, 52, 221-227.
- 11 - BAUMAL A., KANTOR I.
Urticaria and Dermographism with mediterranean Fever.
Arch. Derm., 1961, 84, 630-632.
- 12 - BAXTER D.L., LOCKWOOD J.H.
Acne urticata polycythémica : report of a case.
Arch. Derm., 1958, 78, 325-329.
- 13 - BERGMAN F., WARMENIUS S.
Familial perireticular amyloidosis in a Swedish family.
Am. J. Med., 1968, 45, 601-606.
- 14 - BLACK J.T.
Amyloidosis, deafness, urticaria and limbs pains : a hereditary syndrome.
Ann. Intern. Med., 1969, 70, 989-994.
- 15 - BOURGAREL-COULOMB R.
Le syndrome de MUCKLE et WELLS.
Thèse Méd., Marseille, 1976.
- 16 - BRAVERMANN I.M.
Urticaria as a sign of internal disease.
Post graduate Med., 1967, 41, 450-454.

- 17 - BRAVERMAN I.M.
Skin signs of systemic Disease Philadelphia,
Philadelphia, 1970, Saunders.
- 18 - BROWN E.B., HERMANCE W.E., YUCHUEN CHOI.
Serum Immunoglobulin M in chronic urticaria.
Ann. Allergy, 1974, 33, 331-336.
- 19 - BRUYN de R.S., STERN R.O.
A case of the progressive hypertrophic polyneuritis of
Dejerine and sotras with pathological examination.
Brain, 1929, 52, 84-107.
- 20 - CALABRO J.J., HOLGERSON W.B., SONPAL G.M., KHOURY M.I.
Juvenile rheumatoid arthritis : a general review and report
of 100 patients observed for 15 years.
Seminars in arthritis and rheumatism, 1976, 5, 257-298.
- 21 - CAMPBELL A.M.G.
The inherited amyloidosis.
Lancet, 1964, 1, 220.
- 22 - CAMPBELL A.M.G., CLIFTON R.
Adult toxoplasmosis in one family.
Brain, 1950, 73, 281-289.
- 23 - CASTRO TORRES de A., PEREDA GARCIA J.M.
Urticaria, sordera y amyloidosis. Estudio de un caso con
immuno-fluorescencia directa.
Actas Dermosifiliogr., 1975, 66, 505-512.
- 24 - CHAMPION R.H.
Urticaria, amyloidosis and deafness. MUCKLE and WELLS syndrome.
Brit. J. Derm., 1975, 93, supp. 11, 46.
- 25 - CHAOUAT Y., TORMEN J.P., GODEAU P. et Coll.
Marqueurs H1a chez les sujets atteints de maladie périodique.
Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 2949-2953.

- 26 - CLARKE G.H.V.
Cold urticaria.
Arch. Derm., 1969, 100, 121.
- 27 - COHEN A.S.
Amyloïdosis.
New. Engl. J. Med., 1967, 277, 522-530
574-583
628-638
- 28 - COHEN H.J., MINKIN W.
Classification of Amyloïdosis.
Arch. Derm., 1971, 103, 566-567.
- 29 - COWDREY S.C., REYNOLDS J.S.
Acute urticaria in infectious mononucleosis.
Ann. Allergy, 1969, 27, 182-190.
- 30 - DEBRAY C., BERMAN H.
Les amyloses digestives.
Rev. Prat., 1974, 24, 1929-1950.
- 31 - DORADO POMBO M.S., NAVARRO IZQUIERDO A., PEREDA GARCIA J.M.
Amiloïdosis, sordera y urticaria. Un nuevo caso aislado.
Rev. Clin. Esp., 1976, 143, 493-495.
- 32 - DUBOIS E.L.
Lupus Erythematosus.
New York, 1966, Mc. Graw Hill Book Co. Inc.
- 33 - ENG A.M., COGAN L., GUNNAR R.M., BLEKYS I.
Familial generalized dyschromic amyloïdosis cutis.
J. Cutan. Pathol., 1976, 3, 102-108.
- 34 - ESCANDE J.P.
Urticaire
E.M.C., Paris, Dermatologie, 4, 1974, 12350 - A - 10.

35 - FABRE J., MACH R.S., PERROTTET C.

Une forme particulière du syndrome de MUCKLE et WELLS.
Minerva Nephrol., 1973, 20, 276-279.

36 - FITZPATRICK T.B., ARNOT K.A., CLARK W.H.

Dermatology in general medicine.
New York, 1971, Mc Graw Hill Book Co. Inc.

37 - FREDERIKSEN T., and al.

Familial primary amyloïdosis with severe amyloïd heart disease.
Am. J. Med., 1962, 33, 328-348.

38 - GAFNI J., SOHAR E., HELLER H.

The inherited amyloïdosis.
Lancet, 1964, 1, 71-74.

39 - GILBERT H.S.

Study of histamine in myeloproliferative disease.
Blood, 1966, 28, 795-806.

40 - GLENNER G.

Nature et pathogénie de l'amylose généralisée.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.
Paris, 1974, Flammarion, 283-290.

41 - GLENNER G., EIN D., TERRY W.

The immunoglobulin origin of amyloïd.
Am. J. Med., 1972, 52, 141-147.

42 - GODEAU P., HERREMAN G.

Maladie Périodique
E.M.C., Glandes Endocrines, 10, 1974, 10750 - A - 10.

- 43 - GODEAU P., HERREMAN G., FRANCES C., HERSON S.
Aspects de l'amylose en médecine interne. A propos de 24 observations.
Ann. Med. Int., 1974, 125, 779-794.
- 44 - GUDMUNDSSON G., and al.
Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis.
Brain, 1972, 95, 387 - 404.
- 45 - GUENEL J., BUREAU L., BARRIERE H., BUREAU B.
Un cas d'amylose génétique associant urticaire, surdité, arthralgies et atteinte rénale. (Syndrome de MUCKLE - WELLS).
Rapport de la réunion commune des Sociétés de Néphrologie Italienne et Française, LYON, 13 Février 1971.
- 46 - GUENEL J., LEGRAND J., DUBIGEAN P., BUREAU L., HOREAU J., MAURY P.
Amylose primitive familiale à localisations oculaires et rénales prédominantes.
Ann. Méd. Int., 1969, 120, 207-219.
- 47 - ISAAK L.
Localized Amyloïdosis cutis associated with psoriasis in siblings.
Arch. Derm., 1950, 61, 859-862.
- 48 - ISAACS N.J., ERTEL N.H.
Urticaria and pruritus : uncommon manifestations of hyperthyroidism.
J. All. Clin. Immunol., 1971, 48, 73-81.
- 49 - JONES B., CHAMPION R.H.
Still's disease rash in mother and child.
Brit. J. Derm., 1977, 88, 202.
- 50 - KANTARJIAN A.D., DEJONG R.W.
Familial primary amyloïdosis with nervous system involvement.
Neurology, 1953, 3, 399-409.

- 51 - KAUFMAN H.E., THOMAS L.B.
Vitreous opacities diagnostic of familial primary amyloïdosis.
New Engl. J. Med., 1959, 261, 1267-1271.
- 52 - KENNEDY D.D., ROSENTHAL F.D., SNEDDON I.B.
Amyloïdosis presenting as urticaria.
Brit. Med. J., 1966, 1, 31-32.
- 53 - KLINTWORTH G.K.
Lattice corneal dystrophy, an inherited variety of amyloïdosis restricted to the cornea.
Am. J. Pathol., 1967, 50, 371-383.
- 54 - KONIGSMARK B.W.
Hereditary deafness in man.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 827-832.
- 55 - KYLE R.A., BAYRD E.D.
Amyloïdosis : review of 236 cases.
Medicine, 1975, 54, 271-299.
- 56 - LAGRUE G.
Les diverses variétés étiologiques de la maladie amyloïde.
Rev. Prat., 1974, 24, 1873-1888.
- 57 - LAGRUE G., BARIETY J.
Les Amyloïdoses.
Ann. Biol. Clin., 1972, 90, 467-480.
- 58 - LAGRUE G., VERNANT J.P.
Les maladies amyloïdes héréditaires.
Nouv. Presse Med., 1972, 1, 2525-2528.
- 59 - LAGRUE G., VERNANT J.P., REVUZ J., TOURAIN R., WEIL B.
Syndrome de MUCKLE et WELLS. 5ème observation familiale.
Nouv. Presse Med., 1972, 1, 2223-2226.

60 - LAMOTTE M.

Actualité de la maladie amyloïde.

Med. Int., 1972, 7, 15-41.

61 - LAUGIER P., RISOLD J.C., ELLENA V.

Paramyloïdose ou myopathie des portugais.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1968, 75, 718-720.

62 - LEGENT F., PROST A., BEAUVILLAIN C., WALLEZ B., GALLOIS J.R.

La surdité dans le syndrome de MUCKLE et WELLS.

Ann. Oto-Laryng., 1976, 93, 355-366.

63 - LEMAIRE V.

Le syndrome de MUCKLE et WELLS.

Concours Med., 1976, 98, 7246-7249.

64 - LENDER M.

Heredo familial amyloïdosis incidence in familial mediterranean Fever.

Am. J. Med. Sci., 1974, 268, 291-294.

65 - L'HIRONDEL J., L'HIRONDEL J.L.

Les aspects cliniques et l'évolution des arthrites chroniques juvéniles.

Med. Inf., 1978, 85, 9 - 37.

66 - LOCKSHIN N.A., HURLEY H.

Urticaria as a sign of viral hepatitis.

Arch. Derm., 1972, 105, 570-571.

67 - MAHLOUDJI M.

Familial carpal tunnel : syndrome due to amyloidosis.

Lancet, 1968, 1, 1374.

- 68 - MAHLOUJJI M., TEASDALL R.D. and al
The genetic amyloïdosis : with particular reference to hereditary neuropathic amyloidosis type II.
(Indiana or Rukavina type).
Medicine, 1969, 48, 1-37.
- 69 - MAMOU H.
Maladie périodique familiale avec néphropathie et surdité.
Sem. Hop., 1966, 42, 3363-3366.
- 70 - MAMOU H., MAMOU J.E., REGNAULT de D.M.
Maladie Périodique et Syndrome de MUCKLE et WELLS.
Nouv. Presse Med., 1974, 3, 1363-1364.
- 71 - MAXWELL E.S., KIMBALL I.
Familial amyloidosis with case report.
Med. Bull. Vet. Admin., 1936, 12, 365-369.
- 72 - MERETOJA J.
Genetic aspects of familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy and cranial neuropathy.
Clin. Genet. Danm., 1973, 4, 173-185.
- 73 - MERETOJA J. and al
Renal biopsy findings in familial amyloidosis with corneal lattice dystrophy.
Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1972, 80 A, Supp. 223-228.
- 74 - MERY J.P., PATTE D.
Le rein de la Maladie Périodique.
Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Paris, 1962, Flammarion.
- 75 - MILLER D.A., and al.
Chronic urticaria - A clinical study of fifty patients.
AM. J. Med., 1968, 44, 68-86.
- 76 - MORACCHIOLI M.
Le syndrome de MUCKLE et WELLS.
A propos d'un nouveau cas familial.
Thèse Médecine, Grenoble, 1978.

77 - MUCKLE T.J., WELLS M.

Urticaria, deafness and amyloidosis. A new hereditary familial syndrome.

Quart. J. Med., 1962, 31, 235-250.

77 bis - O'LOUGHLIN S., SCHROETER A.L., JORDON R.E.

Chronic Urticaria-Like lesions in Systemic Lupus Erythematosus.

Arch. Derm., 1968, 114, 874-883.

78 - OSTERTAG B.

Demonstration einer eigenartigen familiären "Paramyloidose".

Zentralbl. Allg. Pathol., 1932, 56, 253.

79 - PAGE J.L., GARRETT M.

Urticaria and hyperthyroidism.

Brit. J. Derm., 1975, 93, 97-99.

80 - PERROTTET C., MACH R.S., FABRE J.

Surdité, urticaire, arthrites, hypogonadisme et insuffisance rénale.

Syndrom de MUCKLE et WALLS.

Praxis, 1974, 63, 651-659.

81 - POIARES-BAPTISTA A., TRINCAO R.

La paramyloidose polynévritique du type portugais.

Ann. Derm. Syph., 1966, 93, 373-382.

82 - PORTO J.A., CARDOSO H.T., VENANCIO I.A.

Presence of atypical serum globulin in localized cutaneous amyloidosis.

J. Invest. Derm., 1963, 40, 169-171.

83 - PROST A., BARRIERE H., LEGENT F., COTTIN S., WALLEZ B.

Rhumatisme intermittent révélateur d'un syndrome familial : arthrites éruptions urticariennes, surdité, syndrome de MUCKLES et WELLS sans amylose rénale.

Rev. Rhum., 1976, 43, 201-208.

84 - RAJAGOPALAN K., TAY C.H.

Familial lichen amyloidosis.

Brit. J. Derm., 1972, 87, 123-129.

- 85 - REIMANN H.A.
Periodic Disease
J.A.M.A., 1948, 136, 239-244.
- 86 - ROTHFIELD B.
Pruritus as a symptom in hyperthyroidism.
J.A.M.A., 1968, 205, 122.
- 87 - RUKAVINA J.G., BLOCK W.D., CURTIS A.C.
Familial Primary Systemic Amyloidosis : Experimental,
genetic and clinical Study.
J. Invest. Derm., 1956, 27, 111-131.
- 88 - SABBAH A., FAVENNEC F.
Urticaire "mixte". A propos d'une observation.
Ouest Med., 1974, 27, 579-581.
- 89 - SCHLESINGER A.S., DUGGINS V.A., MUSUCCI E.F.
Peripheral neuropathy in familial Amyloidosis.
Brain, 1962, 85, 357-370.
- 90 - SCHIMKE R.N., HARTMANN W.H.
Familial amyloid. Producing Medullary thyroid carcinoma
and pheochromocytoma: distinct genetic entity.
Ann. Intern. Med., 1965, 63, 1027-1039.
- 91 - SCHWABE A.D., PETERS R.S.
Familial Mediterranean Fever in Armenians : analysis of
100 cases.
Medicine, 1974, 53, 453-462.
- 92 - SERRATRICE A., D'OMEZON Y.
Le syndrome de MUCKLE et WELLS. A propos d'un cas.
Rhumatologie, 1976, 7, 203-207.
- 93 - SEZE S. de, RYCKEWAERT A.
La goutte.
Paris, 1960, Expansion.

- 94 - SHAGER F., SHANON J.
Amyloïdis cutis : familial occurrence in 3 generations.
Arch. Derm., 1963, 87, 171-175.
- 95 - SHELDON J.M., MATHEWS K.P., LOWELL R.G.
Vexing urticaria problem : present concept of etiology and management.
J. Allerg., 1954, 25, 525-560.
- 96 - SIEGAL S.
Familial Paroxysmal Polyserositis.
Am. J. Med., 1964, 36, 893-918.
- 97 - SOHAR E., GAFNI J., PRAS M., HELLER H.
Familial mediterranean Fever. A Survey of 470 cases and review of the litterature.
Am. J. Med., 1967, 43, 227-253.
- 98 - THOMPSON J.S.
Urticaria and Angio-oedema.
Ann. Intern. Med., 1968, 69, 361-380.
- 99 - TUFFANELLI D.L., DUBOIS E.L.
Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus.
Arch. Derm., 1964, 90, 377-386.
- 100 - VAN ALLEN M.W., FROHLICH J.A., DAVIS J.R.
Inherited predisposition to generalized amyloïdosis.
Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer.
Neurology, 1969, 19, 10-25.
- 101 - VINOGRADOVA O.M., TAREEVA I.E., SEROV V.V., BORISOV J.A.
The primary family amyloïdosis.
Therap. Arch., 1969, 41, 105.
- 102 - WALLEZ B.
Le Syndrome de MUCKLE et WELLS.
Thèse médecine, Nantes, 1977.

103 - WARIN R.P.

Familial vasculitis : long life morbilliform urticaria,
neurological changes and arthritis.

Brit. J. Derm., 1977, 97, suppl. 15, 30-31.

104 - WARIN R.P., CHAMPION R.H.

Urticaria.

Major Probl. Derm., 1974, 1, 64-73.

105 - WEISS S.W., PAGE D.L.

Amyloid nephropathy of Ostertag with special reference to renal
glomerular giant cells.

Am. J. Path., 1973, 72, 447-460.

106 - WERTHER J.

Pruriginoses Ekzem.

Z. Haut. Geschlechtskr., 1924, 4, 295.

107 - YACOUBI A., GAZENGEL J., HAUTECOUVERTURE M., PHILIPPON J.

Amyloidose familiale primitive ou maladie de Corino Andrade.

Gaz. Med. Fr., 1976, 83, 3367-3372.

108 - ZALIN A., DERBIN A., VAUGHAN S., RAFTERY E.B.

Primary neuropathic amyloidosis in 3 brothers.

Brit. Med. J., 1974, 1, 65-66.

109 - ZEMER D., PRAS M., SOHAR E., GAFNI J.

Colchicine in Familial Mediterranean Fever.

New Engl. J. Med., 1976, 294, 170-171.

110 - Numéro Spécial sur l'Amyloidose.

Cah. Med., 1977, 2, 2343-2382.

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE II</u>	2
- HISTORIQUE	2
1) Observation princeps de MUCKLE et WELLS	3
2) Observations ultérieures	6
<u>CHAPITRE III</u>	19
- OBSERVATION PERSONNELLE	19
1) Observation	19
2) Tableaux des examens paracliniques	24
3) Enquête génétique	33
<u>CHAPITRE IV</u>	36
- ETUDE ANALYTIQUE DU SYNDROME DE MUCKLE ET WELLS	36
1) Manifestations cutanées	36
2) Accès douloureux des membres	39
3) Surdité	42
4) Atteinte rénale et Amylose	44
5) Autres manifestations	45
- oculaires	45
- dysmorphiques	47
- neurologiques	47
- digestives	48
- endocriniennes	49
- h�patospl�noganglionnaires	50
- cardiaques	50
6) Examens biologiques	50
- vitesse de sédimentation	50
- numération - formule sanguine	51
- Electrophorèse et immuno-électrophorèse	51
- Système complémentaire	51

- chromatographie des acides aminés urinaires	51
- caryotype	52
- groupage H1 A	52
7) Conclusion	52
<u>CHAPITRE V</u>	55
- L'URTICAIRE DES MALADIES SYSTEMIQUES ET LES AMYLOSES HEREDITAIRES	55
1) Urticaire : association avec :	55
- diabète - hyperuricémie	55
- syndrome paranéoplasique	55
- hémopathie	56
- "collagénose"	56
- maladies rhumatismales	57
- polyglobulie	58
- hépatite virale	58
- hyperthyroïdie	58
2) Amyloses héréditaires	59
- formes neuropathiques	61
- formes néphropathiques	63
- formes diverses	66
- formes localisées	66
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	72

